Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg-Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Die exokrine Pankreasfunktion bei chronischem Alkoholabusus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainward Volker Bastian

aus Freudenberg

Marburg 1970

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0060

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg-Lahn
Direktor: Professor Dr. med. G. A. Martini

Die exokrine Pankreasfunktion bei chronischem Alkoholabusus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Rainward Volker Bastian

aus Freudenberg

Marburg 1970

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 16. 2. 1970
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Doz. Dr. med. G. Strohmeyer
Correferent: Prof. Dr. med. G. A. Martini

Meinen Eltern

G L I E D E R U N G

EINLEITUNG S. 6

Allgemeine Vorbemerkungen zum bearbeiteten Problem S. 6

Zu pathologisch-anatomischen Befunden der Pankreasschädigung durch Alkohol S. 6

Zur Häufigkeit der alkoholischen Pankreatitis S. 7

Zur Hyperlipämie und zu anderen Komplikationen der alkoholischen Pankreatitis S. 8

Zur Problemstellung S. 9

UNTERSUCHTE PATIENTEN S.1o

Kranke mit Leberzirrhose (Gruppe I) S.11

Kranke ohne Leberzirrhose (Gruppe II) S.12

METHODIK S.13

1.Bikarbonatbestimmung S.14

2."Bilirubinindex" S.14

3.Proteinbestimmung S.14

4.Trypsin S.15

5.Chymotrypsin S.15

6.Carboxypeptidase A S.16

7.Amylase S.17

8.Lipase S.18

9.Ribonuklease S.18

1o.Beurteilung der Meßwerte und statistische Berechnungen S.19

11.Zur Haltbarkeit der Enzymaktivitäten des Duodenalsekretes S.2o

ERGEBNISSE S.21

DISKUSSION S.24

Zur Methodik des Sekretin-Pankreozymintestes im allgemeinen und bei chronischen Alkoholikern S.24

Zur Frage der Hypersekretion bei Leberzirrhose S.26

Zum Bikarbonatgehalt des Sekretes S.27

Zur statistischen Beurteilung der Ergebnisse S.28

Zur Beurteilung der Sekretionsausfälle in den einzelnen Patientengruppen S.29

Zum Vergleich der Patienten mit und ohne alkoholischer Leberzirrhose S.31

Zur Pathogenese der Pankreasschädigung durch Alkohol S.32

Zur klinischen Symptomatik der alkoholischen Pankreatitis S.33

Oberbauchbeschwerden S.33

Diabetes mellitus S.33

Kalzifizierende Pankreatitis S.34

Hyperlipämie S.34

ZUSAMMENFASSUNG S.36

LITERATURVERZEICHNIS S.37

TABELLEN S.51

ABBILDUNGEN S.63

DANK AN DEN REFERENTEN S.72

LEBENSLAUF S.73

E I N L E I T U N G

Allgemeine Vorbemerkungen zum bearbeiteten Problem

Als Folge eines Alkoholmißbrauchs kann eine akute oder chronische Pankreatitis auftreten. Ziel dieser Arbeit soll es sein, Aussagen über Häufigkeit und Ausmaß von Funktionsstörungen des exkretorischen Pankreas bei chronischem Alkoholismus zu machen. Zur Beurteilung seiner Funktion wurde das Pankreas durch 2 standardisierte Reize, eine Sekretin- und eine Pankreozymininjektion, stimuliert, der Duodenalsaft mit Hilfe der von Bartelheimer beschriebenen Duodenalsonde quantitativ gewonnen und auf ein möglichst breit gewähltes Spektrum von Bestandteilen untersucht. Da bei Leberzirrhosen verschiedener Genese gleichzeitige oder nachfolgende Pankreaserkrankungen bekannt sind, wurde eine Abgrenzung dieser Patienten in einer gesonderten Gruppe vorgenommen.

Zu pathologisch-anatomischen Befunden der Pankreasschädigung durch Alkohol

Als Folge des chronischen Alkoholismus ist eine Vielzahl von morphologischen und funktionellen Störungen von Organen bekannt. 1878 vermutete Friedreich als erster eine kausale Verbindung von chronischer Pankreatitis und Alkoholismus (43). 36 Jahre vorher hatte Claessen (2o) diesen Krankheitsbegriff zum ersten Mal erwähnt und die chronische Pankreatitis von dem Pankreaskarzinom abgegrenzt. Friedreich selbst schrieb[x]:

> "The most frequent form of chronic pancreatitis is the chronic interstitial inflammation, consisting of a hyperplasia of its interacinous connective tissue and consequent atrophy, even to the entire disappearence of the gland-substance proper".

Und weiter:

> "...general chronic interstitial pancreatitis may result from excessive alcoholism (drunkard's pancreas)."

Damit war in den wichtigen Grundzügen das histologische Bild der chronischen Pankreatitis und eine ihrer Hauptursachen beschrieben. In den folgenden Jahrzehnten wiesen eine ganze Anzahl von patholo-

---

x) Das Original erschien in Englischer Sprache

gisch-anatomischen Untersuchungen auf die enge Verbindung der chronischen Pankreatitis mit dem Alkoholismus hin - u.a. Egdahl (36), Lissauer (73), Myers und Keefer (81), Weiner und Tennant (113), Clark (21,22), Kirshbaum und Shure (69), Comfort et al. (24), Paxton und Payne (88), Edmondson et al. (35), Stinson et al. (1o8), Sobel und Waye (1o4).

Wie Friedreich rückten die meisten Autoren pathologisch-anatomischer Studien die Zeichen der chronischen Pankreatitis bei Alkoholismus in den Vordergrund. Selbst in solchen Fällen, in denen die Patienten im Verlauf einer akuten Pankreatitis nach Alkoholgenuß verstarben, konnten meistens alte, abgeheilte Herde im Pankreas nachgewiesen werden. Es handelt sich demnach um einen lange verlaufenden Prozeß, teilweise mit akuten Schüben. Einzelne Arbeiten machten die Annahme möglich, daß Drüsengänge und Azini bei chronischem Alkoholismus früh dilatiert sind (u.a. 1o8). Moretti et al. (8o) konnten zeigen, daß bei Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose zahlreiche Kernpyknosen und atrophische Entartungen der Azinuszellen des Pankreas vorlagen. Außerdem war das Ergastoplasma dieser Zellen verringert. Auffallend ist die Häufigkeit von Kalkablagerungen im Pankreas, zumeist in Form von Kalziumkarbonatsteinen im Gangsystem. In manchen Serien hatten über 9o% der Patienten eine kalzifizierende Pankreatitis (s.Tabelle 1).

Zur Häufigkeit der alkoholischen Pankreatitis

Die Wichtigkeit des Alkoholismus im Vergleich zu den anderen ätiologischen Faktoren der Pankreatitis wird von den einzelnen Autoren recht unterschiedlich beurteilt. Tabelle 1 gibt die Häufigkeit der alkoholischen Ätiologie in 18 Veröffentlichungen wieder. Auffallend sind die geographischen Unterschiede der Verteilung - so liegen die Prozentzahlen der alkoholisch bedingten Pankreatitis in der Tschechoslowakei und in Deutschland erheblich unter Vergleichswerten aus den USA und aus Südfrankreich. Zahlenmäßig in etwas engerem Bereich als bei der akuten Pankreatitis scheint der Anteil der Patienten mit chronischem Alkoholismus zu liegen, der Veränderungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis hat. Nach einer Zusammenstellung der pathologisch-anatomischen Arbeiten von Egdahl (36), Weiner und Tennant (113), Myers und Keefer (81) und Clark (21) hatten 25% der 357 autoptisch untersuchten Patienten mit Alkoholismus Zeichen der chronischen Pankreatitis (63). In 2 weiteren pathologisch-anatomischen Arbeiten an 356 bzw. 55 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose beträgt der Prozent-

satz mit chronischer Pankreatitis 36 bzw. 46% (69, 1o4). Im Gegensatz zu diesen pathologisch-anatomischen Statistiken existieren keine klaren Angaben, wie viele der unausgewählten chronischen Alkoholiker eine klinisch manifeste Pankreatitis haben und wie viele bereits ohne klinische Zeichen funktionelle Störungen aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in der Ätiologie der chronischen Pankreasschädigung der Alkohol mit ca. 1o-4o% beteiligt ist, bei den kalzifizierenden Formen mit einem erheblich höheren Prozentsatz. Umgekehrt sieht man pathologisch-anatomisch bei etwa 25-45% der chronischen Alkoholiker Pankreasschädigungen im Sinne der akuten oder chronischen Pankreatitis.

Zur Hyperlipämie und zu anderen Komplikationen der alkoholischen Pankreatitis

In verschiedenen Arbeiten wurde immer wieder betont, daß bei einer Pankreatitis auf Grund eines Alkoholabusus häufiger mit klinischen Komplikationen zu rechnen sei als bei der im Rahmen einer Gallenwegserkrankung auftretenden Pankreatitis. So hatten bei Thompson et al. (11o) und bei Berman et al. (1o) 72 bzw. 8o% der Patienten mehr als nur einmal Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Von 32 Kranken mit Alkoholismus und Pankreasverkalkung einer anderen Serie (86) hatten 11 einen Diabetes mellitus, 12 eine Steatorrhoe und 4 eine Pseudozyste des Pankreas. Bell (9) und Mackay (76) wiesen darauf hin, daß bei jüngeren Personen die Pankreatitis häufiger in Verbindung mit Alkoholismus als mit anderen auslösenden Ursachen auftritt. Außerdem betonte Mackay (76), daß die alkoholische Pankreatitis schwerer und öfter letal verläuft.

Der Einfluß des Alkohols auf den intermediären Stoffwechsel, bzw. auf die Fettmobilisation aus peripheren Depots macht sich wohl am deutlichsten in einer transitorischen Hyperlipämie bemerkbar, die bei Alkoholexzessen häufig zu beobachten ist. Es ist unbekannt, ob diese Hyperlipämie immer mit Veränderungen des Pankreas einhergeht - eine Annahme, die sich gut in die offensichtlich engen Beziehungen zwischen Pankreatitis und Hyperlipämie einordnen ließe. 1846 berichtete Speck (1o6) erstmals von einer Lipämie im Verlauf einer Pankreatitis. Seit dieser Zeit sind immer wieder ähnliche Beobachtungen gemacht worden (114, 17, 34, 44, 18, 23, 111, 112, 85, 37). Das gemeinsame

Auftreten von Hyperlipämie und Pankreatitis bei Patienten mit Alkoholismus beschrieben verschiedene Autoren (s. Tabelle 2, vergl. außerdem folgende Studien 115, 38, 66, 45, 93).

Autoren	Zahl der Patienten mit alkolischer Hyperlipämie und Pankreatitis
Schettler (96)	2
Joske (65)	1
Losowsky (74)	8
Kessler (68)	1
Howard (6o)	4
Greenberger (5o)	3

Tabelle 2

Eisenbeth und Raab (38) gaben 196o an, daß 19% der chronischen Alkoholiker eine Hyperlipämie aufwiesen. Die Autoren betonten, daß bei diesen Patienten die Leberfunktion und der Eiweißstoffwechsel nicht wesentlich verändert waren.

Zur Problemstellung

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, dem Ausmaß und der Häufigkeit der Schädigung der exkretorischen Pankreasfunktion bei chronischem Alkoholismus nachzugehen. Wie in den vorangegangenen Abschnitten gezeigt wurde, liegt über das allgemeine klinische Bild und die pathologisch-anatomische Form der alkoholischen Pankreatitis ein größeres Material vor. Unser Wissen über die exkretorische Funktion des Pankreas beim chronischen Alkoholiker, vor allem vor Manifestwerden der Zeichen einer Pankreatitis ist jedoch sehr lückenhaft. Nur Sun und Tattory untersuchten bisher die exkretorische Pankreasfunktion bei 21 chronischen Alkoholikern. 12 dieser Patienten zeigten Störungen der Funktion (1o9). Zahl und Auswahl der Patienten sowie die Art der Untersuchungsmethode ließen eine differenzierte Aussage bisher nicht zu. Wir untersuchten daher die exokrine Funktion des Pankreas mit einem standardisierten Test, der eine quantitative Bestimmung des Duodenalsekretes nach definierten Reizen ermöglicht. Zur Beurteilung der Pankreasleistung wurden folgende Größen herangezogen:

Nach einem Sekretinreiz

1. Volumenausscheidung

2. Bikarbonatausscheidung und maximale Bikarbonatkonzentration

Nach einem Pankreozyminreiz

3. Proteinausscheidung

Ausgeschiedene Enzymmenge für folgende Verdauungsenzyme:

4. Trypsin
5. Chymotrypsin
6. Carboxypeptidase A
7. Lipase
8. Amylase
9. Ribonuklease

Die Beobachtungen über das gemeinsame Auftreten von Pankreas- und Lebererkrankungen machten für die vorliegende Studie eine Berücksichtigung der Morphologie der Leber erforderlich. Insbesondere wurde großer Wert auf die Abgrenzung der Patienten mit einer Zirrhose der Leber in einer gesonderten Gruppe gelegt. Außerdem wurde wegen der hohen Komplikationsrate der Pankreatitis bei Alkoholismus eine genaue Analyse der anderen klinischen Befunde vorgenommen. Hierbei interessierten besonders die Querverbindungen zwischen Pankreasfunktion, Hyperlipämie und Alkoholismus.

U N T E R S U C H T E P A T I E N T E N

Insgesamt wurden 5o Patienten mit Alkoholismus untersucht. Es wurden nur solche Kranke in die Arbeit aufgenommen, bei denen die Anamnese darauf schließen ließ, daß sie im Verlauf von wenigstens 2 Jahren mehr als 15o g reinen Alkohol pro Tag zu sich genommen hatten. Diese Grenze wurde in Anlehnung an Bättig (5), Pequignot (89) und Mackay und Langford (75) gewählt. Nach Bättig liegt bei 9o% der Patienten ein Alkoholismus vor, deren Konsum 16o g (o,2l) pro Tag überschreitet. Den Konsum über dieser Grenze bezeichnet Pequignot als "Bereich der hohen Gefahr". Für Mackay und Langford beginnt "high alcohol consumption" bei 12o g. 27 Patienten dieser Arbeit werden zeitweise mehr als 2oo g reinen Alkohol pro Tag getrunken haben. Nach der Anamnese hatten mindestens 4 Patienten im Verlauf ihrer Krankheit ein Delirium tremens. 17 waren aus einer Entziehungsanstalt. Diese Patienten wurden innerhalb der ersten 1o Tage nach Einweisung in diese Anstalt wegen Alkoholexzessen in unsere Klinik aufgenommen. Bei 4 Patienten wurde eine alkoholische Polyneuritis festgestellt.

Kranke mit Leberzirrhose (Gruppe I)

Von den 5o Patienten mit Alkoholismus hatten 19 eine gesicherte Leberzirrhose. Das Durchschnittsalter dieser 19 Kranken, unter denen sich 3 Frauen befanden, betrug 47 Jahre; der älteste Patient war 63, der jüngste 33 Jahre alt. Die wichtigsten klinischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Bei 12 Kranken ist die Diagnose Leberzirrhose histologisch, bei 4 Patienten laparoskopisch gesichert worden. Bei den 3 weiteren Kranken dieser Gruppe mußte wegen der gestörten Blutgerinnungsverhältnisse auf die Laparaskopie und Biopsie verzichtet werden. Bei ihnen wurde die Diagnose aus der Kombination der klinischen und laborchemischen Befunde gestellt:

1.Patient: Lebervergrößerung, Ösophagusvarizen, Aszites, Bilirubin 5,9 mg %, Gesamteiweiß 7,5 g %, Gam.-Globulin 27 rel.%

2.Patient: Lebervergrößerung, Ösophagusvarizen, Aszites, Bilirubin, 1,1 mg %, Gesamteiweiß 7,o g %, Bromsulphthaleintest 31%

3.Patient: Lebervergrößerung, Ösophagusvarizen, Bilirubin 1,1 mg %, Gesamteiweiß 7,6 g %, Gam.-Globulin 24 rel. %, Bromsulphthaleintest 39 %.

Wie aus der Tabelle 3 hervorgeht, war bei 14 der Patienten die Leberfunktion trotz der Zirrhose gemessen am Bilirubin- und Albumingehalt des Serums relativ gut. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß der größte Teil der Zirrhosepatienten seit Diagnosestellung den schweren Alkoholkonsum eingestellt oder eingeschränkt hatte. Zur Zeit der Sondenuntersuchung lagen bei keinem der Patienten Verdachtmomente für eine akute Pankreatitis vor. Die röntgenologische Kontrastdarstellung des Duodenums wies bei 3 von 16 Patienten auf mögliche Veränderungen im Bereich des Pankreas hin. (Vergrößerte C-Schlinge, Doppelkontur, pelottenförmige Impressionen, Frostberg'sches Zeichen; s.Tabelle 4.) 4 von 8 speziell untersuchten Patienten zeigten eine prädiabetische Stoffwechsellage. Kein Kranker hatte einen klinisch manifesten Diabetes mellitus. Klinisches Bild und Leberbiopsie gaben bei einem Patienten Anhalt für eine mäßiggradige Hämosiderose. Ein Kranker gab an, daß er früher Beschwerden von Seiten der Gallenblase gehabt habe. Bei ihm wurden röntgenologisch keine Gallensteine nachgewiesen. In dieser

Patientengruppe fanden sich außer dem Alkoholismus keine weiteren Anhaltspunkte, die für eine Schädigung des Pankreas eine Rolle gespielt haben könnten (Gallensteinleiden, Papillensklerose, primärer Hyperparathyreoidismus, essentielle Hyperlipämie).

Patienten ohne Leberzirrhose (Gruppe II)

Das Durchschnittsalter der 31 Patienten, die nach der klinischen Untersuchung keine Zirrhose der Leber hatten, betrug 43 Jahre[x]. Der älteste Patient war 72, der jüngste 2o Jahre alt. In dieser Gruppe fand sich keine Frau. Eine histologische Untersuchung der Leber wurde bei 25 Patienten durchgeführt, die 6 übrigen verweigerten z.T. die Biopsie. Von diesen 25 zeigten 14 eine Leberzellverfettung, 9 einzelne Leberzellnekrosen mit zelligen Infiltrationen ohne Steatose. 2 Patienten hatten keine Veränderungen der mikroskopischen Leberstruktur. Folgende Labordaten machten bei den 6 restlichen Patienten die Annahme einer Leberzirrhose nicht wahrscheinlich, wenn sie auch nicht ausgeschlossen werden kann:

1.Patient: Bilirubin o,3 mg %, Albumin 4,o g %, Gam.-Globulin 16 rel %

2.Patient: Bilirubin o,6 mg %, Albumin 4,1 g %, Gam.-Globulin 18 rel %, Bromsulphthaleintest 4 %, Quickwert 82 %

3.Patient: Bilirubin o,5 mg %, Albumin 5,2 g %, Gam.-Globulin 15,5 rel %, Quickwert 1oo%

4.Patient: Bilirubin o,9 mg %, Albumin 4,25 g %, Gam.-Globulin 12 rel %, Bromsulphthaleintest 5 %

5.Patient: Bilirubin o,6 mg %, Albumin 4,2 g %, Gam.-Globulin 12 rel %, Bromsulphthaleintest 12 %, Quickwert 96%

6.Patient: Bilirubin o,3 mg %, Albumin 3,7 g %, Gam.-Globulin 16 rel %, Bromsulphthaleintest 8 %, Quickwert 8o %.

Außerdem hatte keiner dieser 31 Patienten Zeichen der portalen Stauung, die für eine Leberzirrhose sprechen könnten. Nur 8 von 26 untersuchten Patienten ohne Leberzirrhose zeigten einen pathologi-

---

x) Von 2 Kranken dieser Gruppe lagen für die Signifikanzberechnungen keine Werte vor; ein Patient brach nach dem Sekretinreiz den Test ab; der zweite - ein Patient mit kalzifizierender Pankreatitis - hatte so gut wie keine Enzymausscheidung.

schen Ausfall des Bromsulphthaleintestes im Gegensatz zu 16 von 17 in der Gruppe der Zirrhosekranken. 2 Patienten der 31 Kranken ohne Leberzirrhose hatten eine Pseudozyste des Pankreas. Bei ihnen und einem dritten, der eine akute, alkoholische Pankreatitis einige Wochen vor der Sondenuntersuchung durchgemacht hatte, waren die Amylasewerte im Urin und im Serum erhöht. 8 Patienten wiesen in der Anamnese akute, alkoholische Pankreatitiden auf, die in 7 Fällen rezidivierend verliefen. Die röntgenologische Darstellung des Duodenums legte in 9 von 29 Untersuchungen Veränderungen im Bereich der Pankreasloge nahe. Von 13 Kranken, bei denen ein intravenöser oder oraler Glukosebelastungstest vorgenommen wurde, zeigten 5 eine prädiabetische Stoffwechsellage; 3 Patienten litten an einem klinisch manifesten Diabetes mellitus. 1 Kranker hatte sich 9 Jahre vor der Sondenuntersuchung einer Cholezystektomie unterzogen. Andere Ursachen der Pankreatitis konnten in keinem der 31 Fälle gefunden werden. 3 Patienten der beiden Gruppen mit Alkoholismus besaßen eine ausgeprägte Hyperlipämie, für deren Entstehung außer dem Alkoholismus keine anderen Gründe festgestellt werden konnten[x]. Darüber hinaus lagen bei weiteren 9 von 2o insgesamt untersuchten Patienten Werte der Serumlipide deutlich über der oberen Grenze der Norm. Die genaue Analyse der Fettwerte bei diesen Kranken ist in Tabelle 5 wiedergegeben.

M E T H O D I K

Der Sekretin-Pankreozymintest wurde in den wesentlichen Grundzügen nach Rick (92) durchgeführt. Die Gewinnung des Pankreassekretes erfolgte mit der dreiläufigen Doppelballonsonde von Bartelheimer (2). Nach dem Einführen der Sonde - nur bei einem kleinem Teil der Patienten wurde die Rachenschleimhaut anästhesiert - wurde der Kranke auf die rechte Seite gelegt, damit die Spitze möglichst schnell den Pylorus passieren konnte. Hatte die Sonde das Duodenum erreicht, so wurden die beiden Ballons dann aufgeblasen, wenn der obere hinter dem Pylorus, jedoch noch vor der Mündung des Ductus Wirsungianus lag. Der obere Ballon verhinderte so den Zutritt von Magensekret, der untere sperrte den Abfluß des Duodenums, so daß auf diese Weise ein quantitatives Sammeln des Duodenalsaftes möglich wurde. In jedem Falle kontrollierten wir die Lage der Sonde röntgenologisch. Diese Vorberei-

---

x) Zur Frage der Diabetes mellitus siehe Diskussion

tungen dauerten im Durchschnitt etwa eine Stunde. Das Sekret wurde in Meßgläsern gesammelt, die in einem Eisbad standen. Nach 3o Minuten, in denen die Leersekretion bestimmt wurde, erhielt der Patient eine intravenöse Injektion von einer Einheit Sekretin pro kg Körpergewicht, nach einer weiteren Stunde einen Reiz von einer Einheit Pankreozymin pro kg Körpergewicht. Sekretin (BOOTS) wurde in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung pro 1o Einheiten, Pankreozymin (BOOTS) in 2 ml Kochsalzlösung pro 1o Einheiten gelöst. Die einzelnen Fraktionen sammelten wir nach dem angegebenen Schema (Schema 1).

1. Bikarbonatbestimmung

Zur Bestimmung des Bikarbonatgehaltes wurde nach Hodes (57) durch eine definierte Menge Salzsäure die Kohlensäure als Kohlendioxyd freigesetzt und die unverbrauchten Äquivalente Salzsäure durch Rücktitration mit Natronlauge gemessen. Versuchablauf: 1 ml Sekret, 1 ml o,1 n HCl, einige ml CO_2 - freies Aqua destillata in Erlemeyerkolben, einige Tropfen Phenolrot, 2'schütteln, Titration mit o,1 n NaOH bis zum Farbumschlag, Berechnung des Bikarbonatgehaltes über die verbrauchten umol HCl.

Zur Erfassung der maximalen Bikarbonatkonzentration nach dem Sekretinreiz wurde die Fraktion II_1 in je 2 1o'-Perioden unterteilt. Es wurden sowohl die maximale Bikarbonatkonzentration nach Sekretin - umol/ml Sekret - als auch die absolute Bikarbonatausscheidung - umol/min - des Patienten nach Sekretin gewertet.

2. "Bilirubinindex"

Um ein Maß für die Gallesekretion zu erhalten, verdünnten wir das Duodenalsekret im Verhältnis 1/1oo und maßen seine Absorptionsdifferenz gegenüber Luft bei einer Wellenlänge von 4o5nm mit einer 1-cm-Küvette im Photometer EPPENDORF. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten stieg der Index nach Pankreozymin an, was auf die Kontraktion der Gallenblase durch den Cholezystokininanteil des Pankreozymins zurückzuführen ist.

3. Proteinbestimmung

Der Proteingehalt des Sekretes wurde nach der Biuretmethode bestimmt (8). Der Eiweißanteil 1 ml Sekretes wurde mit 1 ml 5o%-Trichloressig-

säure gefällt. Das Zentrifugat wurde unter 2o-minütigem Schütteln durch 2,5 ml des Biuretreagenzes gelöst (o,2 m NaOH, o,o43 m $KNaC_4H_4O_6$, o,o12 m $CuSO_4$, o,o17 m KJ in wässriger Lösung). Vor der Messung in 2-cm-Küvetten bei einer Wellenlänge von 546 mm wurde die Lösung mit Aqua destillata um 1/2 verdünnt. Mit dem Photometer wurde die Extinktion dieser beschriebenen Lösung gegen einen Teil der gleichen Lösung gemessen, der jedoch durch eine Spatelspitze KCN zur Erfassung von Trübungsfehlern (13) entfärbt wurde. Von diesem Wert wurde die Extinktion des eiweißfreien Biuretreagenzes abgezogen, die analog zu dem Hauptwert bestimmt wurde. Die Multiplikation dieser Differenz mit dem Faktor 8,75 ergab den Eiweißgehalt des Sekretes in mg/ml.

4. Trypsin

Die Trypsinaktivität wurde nach Schwert und Takenaka (99) gemessen. Mit dem Spektralphotometer ZEISS PMQ 2 wurde bei einer Wellenlänge von 254 nm die Spaltung von Benzoyl-L-Argininäthylester (BAEE) in Benzoylarginin und Äthanol durch die Absorptionsänderung kinetisch registriert (Schreiber HARTMANN und BRAUN "LINECOMP").

Testbedingungen: 25°C, Halbwertbreite des Meßstrahles 1,1 nm, 1-cm-Quarzküvette, o,o5 ml Duodenalsekret, o,15 ml Pufferlösung (s.u.); 3,o ml Substratlösung, ph 8, $2X1o^{-2}$m $CaCl_2$, $5X1o^{-2}$m Trihydroxymethylaminomethan (TRIS), $1X1o^{-3}$m BAEE mikromolarer; Extinktionskoeffizient 1,15 $\frac{cm^2}{umol}$, Start der Reaktion bei Zugabe der Enzymlösung.

Für ein kristallisiertes Enzympräparat (BÖHRINGER, 1533o ETAB) ergab sich eine Aktivität von 43 umol pro min und mg Enzym.

5. Chymotrypsin

Zur Bestimmung der Chymotrypsinaktivität benutzten wir eine Methode von Hummel (62), in einigen Punkten von Goebell und Lepler modifiziert (72). Bei 256 nm wurde die Absorptionsänderung während der Spaltung von Benzoyltyrosinäthylester (BTEE) aufgezeichnet.

Testbedingungen: 25°C, Halbwertbreite des Meßstrahles 1,1 nm, 1-cm-Quarzküvette, o,o2 ml Duodenalsaft, o,18 ml Puffer; 3 ml Substratlösung, Methanol: Wasser 1/3, ph 7, $2X1o^{-2}$m $CaCl_2$, 3,75 $X_2 1o^{-2}$ TRIS, $1X1o^{-3}$m BTEE, mikromolarer Extinktionskoeffizient o,81 $\frac{cm^2}{umol}$ (72).

Ein kristallisiertes Enzympräparat (BÖHRINGER, 15139 ECAA) zeigte

pro mg eine Aktivität von 63 umol in der Minute.

6. Carboxypeptidase A

Zu Beginn der Untersuchungsreihe verwendeten wir zur Bestimmung der Carboxypeptidaseaktivität die Methode von Ravin und Seligman (91). Carbonaphtoxyphenylalanin wurde enzymatisch in Phenylalanin und Naphthoxycarbonsäure gespalten. Naphthol, welches sich spontan bildet, wurde mit tetrazotiertem Di-o-anisidin zu einem roten Farbstoff gekuppelt, dessen Extinktion bei 546 nm gemessen wurde.
Testablauf: 25°C, in 2o-ml-Zentrifugengläser, 4,7 ml o,o5 m TRIS-Puffer, ph 7,8, o,1 ml o,25 m $CaCl_2$, o,2 ml 1/5 verdünntes Sekret, o,5 ml Substratlösung (3 X $1o^{-3}$m Carbonaphthoxyphenylalanin in Methanol), nach 2o' 1 ml o,4 % Echtblausalzlösung, nach 1' Stop der Kupplungsreaktion durch 1 ml 7o% Perchlorsäure, Extraktion des Farbstoffes durch 1o ml Essigsäureäthylester, Ablesung der Extinktion gegen einen Leerwert mit inaktiviertem Sekret (5-minütiges Kochen), als Maß der Aktivität werden aus einer Eichkurve die freigesetzten Mole Naphthol abgelesen.

Nach Hanson (54) ist diese Methode sehr geeignet für gereinigte Enzympräparate; bei Enzymgemischen, wie es im Pankreassekret vorliegt, sind dagegen Zweifel angebracht, ob das Substrat allein von der Carboxypeptidase A gespalten wird. Als Fehlerquelle kommt vor allem die Carboxypeptidase B in Frage (s.u.). Aus diesem Grunde wurde bei dem größeren Teil der Patienten eine Methode von Folk und Gladner (4o) angewandt. Die Carboxypeptidase A spaltet Carbobenzoxyglycylphenylalanin in Carbobenzoxyglycin und Phenylalanin. Die Absorptionsänderung dieser Spaltung wurde bei 231 nm verfolgt.

Testbedingungen: 25°C, Halbwertbreite des Meßstrahles o,5 nm, 1-cm-Quarzküvetten, o,o5 ml Duodenalsekret, o,15 ml Puffer, 3 ml wässrige Substratlösung, ph 7,65, 1 X $1o^{-1}$m NaCl, 2,5 X $1o^{-2}$m TRIS, 1 X $1o^{-2}$m Carbobenzoxyglycylphenylalanin, mikromolarer Extinktionskoeffizient o,123 $\frac{cm^2}{umol}$. Zur Messung der Enzymaktivität wählten wir die Wellenlänge 231 nm, weil - wie Abbildung 1 zeigt - einerseits die Differenz der Extinktionskoeffizienten des gespaltenen und ungespaltenen Substrates in einem relativ günstigen Bereich liegt, andererseits ist die Absorption des ungespaltenen Substrates nicht zu groß, so daß bei unseren Messungen die Halbwertbreite des Meßstrahles mit o,5 nm relativ klein gehalten wurde. Die genaue Messung der Differenz der Extinktionskoeffizienten erfolgte auf 2 unterschiedliche Arten. Ein-

mal bestimmten wir die Extinktionsdifferenz zwischen einer o,o1 m Carbobenzoxyglycylphenylalaninlösung und einer o,o1 m Carbobenzoxyglycinlösung mit o,o1 m Phenylalanin. Wir erhielten einen Wert von o,122 cm^2/umol. Außerdem registrierten wir die Extinktionsänderung der Substratlösung bis zur völligen Spaltung durch die Carboxypeptidase A eines Duodenalsaftes. Hier ergab sich ein Wert von o,124 cm^2/umol. Wie Abbildung 2 zeigt, verläuft die Extinktionsänderung bei dieser Methode zu Beginn der Reaktion linear. Die Proportionalitätsprüfung verlief zufriedenstellend; bei einer Verzehnfachung der Enzymaktivität trat nur ein Fehler von etwa 1o% auf (Abbildung 3). Wie eigene Studien zeigten, wird das Substrat Carbobenzoxyglycylphenylalanin nicht von Trypsin oder Chymotrypsin gespalten. Ein Präparat von ICN (315o) ergab pro mg Enzym eine Aktivität von 25o umol in der Minute; nach Snoke (1o3) beträgt die Aktivität pro mg Enzym 32o umol/min.

Bei 33 Duodenalsekreten wurde eine Vergleichmessung der beiden angegebenen Methoden durchgeführt. Bezogen auf die gespaltenen Mole der beiden Substrate ergab sich ein Umrechnungsfaktor von 225. Für das Kollektiv der gesunden Patienten wurde eine Signifikanzschranke $\bar{x}$-2s von o,o6 umol/min^2 oder o,o6 IE/min für die Methode nach Ravin und Seligman ermittelt. Danach dürfte der Wert 1o IE/min der Methode nach Folk, der in unserer Arbeit zur Beurteilung eines Einzelwertes herangezogen wurde, unter der $\bar{x}$ - 2s Schranke der Gesunden liegen. - Der Umrechnungsfaktor der beiden Methoden für ein kristallisiertes Enzympräparat (ICN, 315o) lag bei 1ooo. Der Unterschied zu dem Wert von 225 könnte an einer Spaltung des Carbonaphthoxyphenylalanins durch die Carboxypeptidase B liegen, welche das Duodenalsekret in einer gut meßbaren Aktivität enthält. So spaltete ein Carboxypeptidase-B-Präparat (ICN, 3151), welches nach den Angaben der Herstellerfirma Verunreinigungen von Carboxypeptidase A enthält, Carbobenzoxyglycylphenylalanin nur 35o X so schnell wie Carbanaphthoxyphenylalanin im Gegensatz zu dem Wert von 1ooo bei reiner Carboxypeptidase A, so daß das Carbonaphthoxyphenylalanin vergleichsweise schneller als Carbobenzoxyglycylphenylalanin von Carboxypeptidase B umgesetzt wird (s. Tabelle 6).

7. Amylase

Die Amylaseaktivität der Sekrete wurde nach der Methode von Bernfeld

(11) in der Ausführung nach Schön et al. (98) gemessen. Zur Bestimmung der freigesetzten Maltose wurden ihre reduzierenden Eigenschaften in einer Farbreaktion benutzt.

Testablauf: 25°C, in Zentrifugengläser o,2 ml 1/1oo verdünntes Sekret, o,8 ml 1,5%-NaCl-Lösung, 2 ml 1%-Zulkowski-Stärkelösung in 1/15 - Phosphatpuffer nach Sörensen, ph 6,8, nach 15' 1 ml Farbreagenz (1o g 3,5-Dinitrosalizylsäure, 3oo g Seignettesalz, o,4 Mol NaOH ad 1ooo ml Aqua destillata), 2o' kochen, Verdünnung mit Aqua destillata auf 2o ml, Messung bei 546 nm mit 1-cm-Küvette gegen Leerwert, bei dem o,2 ml 1,5%-NaCl-Lösung an die Stelle der Enzymlösung tritt, die freigesetzten Mole Maltose werden aus einer Eichkurve abgelesen, Angaben der pro Minute ausgeschiedenen Enzymmengen in umol/min^2.

8. Lipase

Die Lipaseaktivität wurde nach den Angaben von Marchis-Mouren, Sarda und Desnuelle (77) und Rick (92) mit einigen Änderungen gemessen. Durch den Autotitrator Radiometer KOPENHAGEN wurden unter kontinuierlicher Titration von Natronlauge bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration (ph-stat-Methode) die Äquivalente Fettsäure bestimmt, die die Lipase aus einer Olivenölemulsion durch Hydrolyse freisetzte.
Testablauf: Die o,1 n NaOH (CO_2-frei) wurde aus einer o,25-ml-Bürette titriert, 25°C, 15 ml Testansatz: 11% Olivenölemulsion in 2o% Gummiarabicum-Lösung, o,o5 ml Enzymlösung, Einheit IE/min.

Der Testansatz enthielt außerdem 7,35 X $1o^{-7}$m Taurocholat. Bei höherer und tieferer Taurocholatkonzentration verlief die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen langsamer. Die Wasserstoffionenkonzentration wurde erst unmittelbar vor dem Versuch auf einen ph von 9 eingestellt. Geschah dies schon längere Zeit vor dem Versuch - etwa 1 Stunde, so zeigte eine gleiche Enzymmenge verringerte Hydrolisationsgeschwindigkeit. Je nach Aktivität wurde das Sekret mit Aqua destillata um 1/5 oder 1/1o verdünnt. Der Start der Reaktion begann mit Zugabe der Enzymlösung. Die Aktivität ist der Enzymmenge in dem von uns benutzten Bereich proportional und verläuft über ca. 1o' linear (72).

9. Ribonuklease

Eine von Shapira (1o1) angegebene Methode diente zur Bestimmung der

Ribonukleaseaktivität. Bei Anwesenheit von hochmolekularer Ribonukleinsäure wird Thionin, ein basischer Farbstoff, zum Monomeren depolymerisiert. Bei einem Abbau der RNA lagert sich das Thionin zu Oligomeren zusammen, was sich in einer Extinktionsänderung im langwelligen Bereich des sichtbaren Lichtes bemerkbar macht. In unserer Untersuchung benutzten wir diesen Vorgang zur Messung der Ribonuklease durch die kinetische Aufzeichnung mit dem Photometer ZEISS.

Testbedingungen: 25°C, 62o nm, Halbwertbreite des Meßstrahles 7 nm, 1-cm-Küvette, o,2 ml Duodenalsekret, 3 ml wässrige Substratlösung, ph 7,3, TRIS-Azetatpuffer mit 4 X $1o^{-2}$m TRIS, 4 X $1o^{-3}$m Titriplex, o,3 mg/ml RNA, Start mit Zugabe der Enzymlösung.

Als 1 Einheit für die gemessene Aktivität der Ribonuklease nahmen wir die Extinktionsänderung von o,oo1/min. Die Aktivität in der Definition einer internationalen Einheit entsprechend den Empfehlungen der International Union of Biochemistry kann bei dieser Methode nicht angegeben werden, da bisher kein Substrat vorliegt, von dem die Molekulargewichte im gespaltenen und ungespaltenen Zustand vorliegen. Die Wellenlänge 62o nm erwies sich am günstigsten, weil hier das Maximum der Extinktionsdifferenz zwischen den Lösungen mit gespaltenem und ungespaltenem Substrat lagen. Zu Beginn verläuft die Reaktion linear. Die Ergebnisse der Proportionalitätsprüfung waren zufriedenstellend. Leider konnten die gemessenen Ribonukleaseaktivitäten nicht ganz zur Beurteilung des einzelnen Sekretes hinzugezogen werden. Einmal lagen Vergleichmessungen von Gesunden nicht in ausreichender Anzahl vor. Weiter konnte nicht geklärt werden, ob beim Menschen die Bauchspeicheldrüse die Ribonuklease in einer Höhe sezerniert, die für eine tatsächliche Verdauungsfunktion von Wichtigkeit ist. Außerdem blieb die Frage offen, wie weit Inhibitoren, die bei der Ribonuklease eine wichtige Rolle spielen, die Aktivitätmessungen im Duodenalsekret beeinflussen. Jedenfalls lag bei unseren Untersuchungen die Aktivität des Duodenalsaftes der Größenordnung nach nur in der des Blutserums (12) und der Aktivität der reinen Galle (47).

1o. Beurteilung der Meßwerte und statistische Berechnungen

Zur Beurteilung der einzelnen Volumen-, Bikarbonat- und Enzymwerte dieser Arbeit wurde eine Gruppe von 33 Personen mit dem Sekretin-Pankreozymintest untersucht, bei denen anamnestisch und klinisch kein

Anhalt für eine Pankreaserkrankung vorlag. Nach Rick (92) repräsentieren die Proteinase-, Lipase- und Amylasewerte der Pankreassekrete einer in sich gleichartigen Gruppe die Werte einer entsprechenden logarithmisch-normalverteilten Bevölkerung. Für die Gruppe der Gesunden und die beiden Patientengruppen mit Alkoholismus wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ und die Standardabweichungen s für die einzelnen Parameter aus den Logarithmen der gemessenen Werte berechnet. Zum Vergleich der Mittelwerte der Gesunden mit denen der beiden Gruppen mit Alkoholismus wurde der

Prüfquotient $Q = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_{nd}}$ gebildet, wobei $s_{nd}^2 = \frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}$ x)

ist. Nach Berechnung des Freiheitsgrades xx) wurde aus den Tabellen über die Signifikanzschranken der Studentverteilung (33) die Größe p abgelesen, die angibt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, daß die beiden verglichenen Bevölkerungen in bezug auf den betreffenden Parameter übereinstimmen.

11. Zur Haltbarkeit der Enzymaktivitäten des Duodenalsekretes

Die Haltbarkeit der Enzymaktivitäten im unter Eiskühlung gewonnenen Duodenalsaft wurde systematisch geprüft. Die erste Messung wurde möglichst direkt nach Gewinnung des Sekretes durchgeführt. Bis zur zweiten verwahrten wir den Duodenalsaft in Eiswasser auf. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht xxx), zeigten das Chymotrypsin, die Carboxypeptidase A, die Amylase und Ribonuklease nur geringe Aktivitätverschiebungen nach 8 h; die letztere schien sogar leicht an Aktivität zuzunehmen. Der mittlere Verlust betrug für die Lipase 18%, für das Trypsin 8%. Wie aus Abbildung 4 zu entnehmen ist, hat die Temperatur einen großen Einfluß auf die Haltbarkeit der Enzyme in Duodenalsaft. Die Abbildung veranschaulicht die Abnahme der Enzymaktivitäten bei Zimmertemperatur. Z.T. scheinen sich die Aktivitäten nach der Funktion $y = e^{-x}$ verringert zu haben. Die Zugabe einer hohen Dosis Trasylol beeinflußte nicht den

---

x) N ist die Zahl der gemessenen Werte in den Kollektiven, die jeweils verglichen werden

xx) Freiheitsgrad $n = \frac{1}{\frac{k^2}{n_1} + \frac{(1-k)^2}{n_2}}$, $k = \frac{n_2 s_1^2}{N_2 s_1^2 + N_1 s_2^2}$

xxx) Vergleiche auch Abbildung 6

ohnehin geringen Aktivitätverlust der Lipase. Zusammenfassend ist nach unseren Ergebnissen innerhalbvon 8 h nach Gewinnung der Duodenalsekrete ein für das Ergebnis ins Gewicht fallender Verlust nicht vorhanden.

E R G E B N I S S E

In Tabelle 8 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der oben genannten Parameter angegeben, die zur Beurteilung der Pankreasfunktion herangezogen wurden. Die Tabelle enthält die Werte für das Kollektiv der Gesunden und für die beiden Patientengruppen mit Alkoholismus. Aus der Tabelle geht hervor, daß sämtliche Mittelwerte der Gruppen mit Alkoholismus niedriger als die entsprechenden der Gruppe der Gesunden sind - mit Ausnahme der Volumenwerte der Zirrhosepatienten, die über den Vergleichswerten liegen.

Tabelle 9 zeigt die Relationen der Enzymmittelwerte von Amylase, Lipase und Chymotrypsin zu dem entsprechenden Wert des Trypsins. Bei gesunden Personen ist die Chymotrypsinaktivität um einen Faktor von 3,2 größer als die des Trypsins. Dieses Verhältnis vermindert sich bei den Patienten mit Leberzirrhose auf 1/2,5, während es ohne Leberzirrhose annähernd gleich gefunden wurde. Für die Amylase besteht in allen 3 Gruppen gleiches Verhältnis, während die Lipase in der Zirrhosegruppe um ca. die Hälfte vermindert ist. Tabelle 1o gibt den statistischen Vergleich der beiden untersuchten Gruppen mit der Gruppe der Gesunden wieder. Für folgende Parameter liegt die Wahrscheinlichkeit, daß die jeweilige Gruppe mit Alkoholismus mit der der gesunden Personen nicht übereinstimmt, über 95%:

Patientengruppe mit Alkoholismus und Leberzirrhose: 1.maximale Bikarbonatkonzentration, 2.absolute Bikarbonatausscheidung, 3.Protein, 4.Chymotrypsin, 5.Lipase.
Patientengruppe mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose: 1.maximale Bikarbonatkonzentration, 2.absolute Bikarbonatausscheidung, 3.Protein, 4.Trypsin, 5.Chymotrypsin, 6.Lipase, 7.Amylase.

Für die restlichen untersuchten Parametern in den beiden Kollektiven ist die allgemeine Signifikanzschranke o,o5 überschritten.

In der Tabelle 1 ist die Zahl der Volumen-, Bikarbonat-, Protein- und

Enzymwerte, die unter der Signifikanzschranke $\bar{x}$ - 2s liegen, der insgesamt gemessenen Zahl gegenübergestellt. Es fällt auf, daß vor allem in der Patientengruppe ohne Leberzirrhose die Zahl der pathologischen Werte für die oben genannten Parameter der Enzym- und Volumensekretion in recht engen Grenzen schwankt. Während die Anzahl der erniedrigten Werte der absoluten Bikarbonatausscheidung mit 1o in dem gleichen Bereich von 9-12 Patienten liegt, ist die Zahl der Ausfälle der maximalen Bikarbonatkonzentration mit 17 deutlich darüber. Bei den Patienten mit Leberzirrhose sind im Verhältnis die einzelnen Parameter nicht so häufig erniedrigt wie bei den Patienten mit Zirrhose. Die Abbildungen 5_1 - 2_o vermitteln einen noch deutlicheren Einblick in die Verhältnisse bei den einzelnen Parametern. In ihnen ist jeweils die Zahl der Kranken - beurteilt nach dem Mittelwert und der Standardabweichung der Gesunden - aufgetragen. Es fällt vor allem die hohe Zahl der Werte ins Auge, die unter der $\bar{x}$ - 3s-Grenze sind - bei der logarithmisch normalverteilten Gruppe der gesunden Personen ist die Wahrscheinlichkeit geringer als 15/loooo, daß ein Wert unter dieser Grenze liegt.

Tabelle 12 untersucht die Häufigkeit verschiedener Sekretionstypen in den beiden Patientengruppen. Der einzelne Parameter wird dann als "unter der Norm" bewertet, wenn er die Grenze $\bar{x}$ - 2s der Gesunden nicht erreicht. Folgende Sekretionstypen ließen sich abgrenzen:

Nur bei 4/19 Kranken mit Leberzirrhose und 8/31 ohne Zirrhose liegen sämtliche Werte im Normalbereich; bei 6/19 und 4/31 ist nur die maximale Bikarbonatkonzentration erniedrigt - diese Patienten rechnen wir zur Normalgruppe; 4/19 und 13/31 haben eine Erniedrigung einzelner Enzymwerte bei unterschiedlichem Bikarbonatbefund (Enzymdissoziation); 2/19 Zirrhosekranke haben bei erhaltenem Bikarbonat Enzymwerte, die insgesamt unter der Normgrenze liegen; bei 3/19 bzw. 6/31 finden sich alle Werte unter der angegebenen Grenze.

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte der Enzymausscheidung pro Minute bei den gesunden Personen in 3 verschiedenen Phasen der Untersuchung aufgezeichnet: I.der "Leerperiode", II.nach Reiz durch Sekretin, III.nach Pankreozyminstimulierung. Gleichzeitig ist das Zahlenverhältnis der Enzymwerte in der Periode I. und II. zu der entsprechenden Enzymaktivität nach Pankreozymin (Periode III.) angegeben. Es zeigt sich bei den Patienten mit Alkoholabusus eine Verschiebung des Quo-

tienten II./III., d.h. des Verhältnisses von Enzymmenge pro Zeiteinheit nach Sekretin und Pankreozymin zu einem höheren Wert. Die genauere Analyse zeigt, daß die durchschnittliche Enzymausscheidung nach Sekretin um einen Faktor von etwa 2 gegen die Norm abnimmt, nach Pankreozymin dagegen um einen Faktor von ca. 3.

D I S K U S S I O N

Zur Methodik des Sekretin-Pankreozymintestes im allgemeinen und bei chronischen Alkoholikern

In der vorliegenden Arbeit wurden besondere methodische Verfahrensweisen zum ersten Mal in der Prüfung der exokrinen Pankreasfunktion bei Patienten mit chronischem Alkoholismus angewandt. Sie sollten eine möglichst weitgehende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und eine differenzierte Aussage zur exokrinen Pankreasfunktion ermöglichen.

1. Die Gewebshormone Sekretin und Pankreozymin wurden in einer standardisierten Dosis zur Anregung des Pankreas appliziert. Während in der Arbeit von Creutzfeld und Widmann (25) die Drüse durch unphysiologische Reize stimuliert wurde (Äther und Mecholyl), injizierten Sun und Tattory (1o9) die Hormone in der Reihenfolge Pankreozymin, Sekretin. Nach unserer Auffassung hat gerade bei den Patienten mit chronischem Alkoholismus die entgegengesetzte Reihenfolge wichtige Vorzüge (siehe unten).

2. Es wurde eine Doppelballonsonde benutzt, die den Zu- und Abfluß des Duodenums verlegt und so eine quantitative Bestimmung des Duodenalsekretes ermöglicht. In jedem Fall wurde die Lage der Sonde röntgenologisch kontrolliert. Die in den genannten Arbeiten benutzte doppelläufige Sonde kann einerseits nicht den Zufluß von störendem Magensaft verhindern, andererseits läßt sie den Verlust eines Teiles des Duodenalsekretes zu. Dadurch sind genaue Messungen des Volumens und damit der ausgeschiedenen Mengen von Bikarbonat und Enzymen unkontrollierbar erschwert.

3. Neben der Volumen-, Bikarbonat- und Proteinausscheidung wurden die Aktivitäten von 6 Pankreasenzymen gemessen. Dieses breite Spektrum ermöglichte das Auffinden von differenzierten Ausfällen in der Funktion der Drüse. Es wurden nur kinetisch einwandfreie Testmethoden der Enzyme benutzt. Demgegenüber benutzten Creutzfeld und Widmann (25) und Sun und Tattory (1o9) zur Beurteilung der Drüsenfunktion nur die Bikarbonat- und Amylasesekretion.

Von den früheren Studien umfaßt nur die Arbeit von Sun und Tattory (1o9) die größere Zahl von 21 Kranken. Allerdings wurden diese Pa-

tienten nicht auf Grund ihres Leberbefundes in 2 Gruppen eingeteilt. Daher wählten wir die Zahl der beiden Patientengruppen mit und ohne Leberzirrhose so groß, daß eine genauere Aussage über die exkretorische Pankreasfunktion möglich ist.

Schon die Untersuchungen an Gesunden beweisen, daß die Anregung des Pankreas mit Sekretin und anschließend erst mit Pankreozymin günstiger ist als eine Stimulierung in der umgekehrten Reihenfolge. Nach statistischen Analysen ist nämlich die Varianz der Enzymwerte im ersten Falle geringer als im zweiten (92). Die im Verlauf unserer Arbeit durchgeführten Messungen an dem "Leersekret" vor Stimulierung der Drüse durch Sekretin und Pankreozymin zeigten, daß die Enzymkonzentration, also nicht die absolut ausgeschiedene Menge in der gleichen Höhe oder sogar noch höher als die der folgenden Perioden war. Demgegenüber lagen die Bikarbonatkonzentrationen des "Leersekretes" immer erheblich niedriger als in den späteren Fraktionen[x]. Geht man von der Annahme aus, daß ein Teil der Patienten vor der Sondenuntersuchung nach einer Fastenperiode von ca. 12 h größere Mengen von Pankreassekret in ihren Ausführungsgängen angesammelt hatten, so rechtfertigen allein die oben erwähnten Beobachtungen, daß der Sekretinreiz vor dem Pankreozyminreiz gegeben wurde. Durch diese Reihenfolge wurde nämlich das eventuell aufgestaute Sekret während der Sekretinperiode ausgeschwemmt, so daß während der Pankreozyminperiode nur die zur betreffenden Zeit von den Azinuszellen ausgeschiedenen Enzyme erfaßt wurden. Lagerlöf (7o) spricht von dem "Auswascheffekt" des Sekretins auf die Enzyme. Demgegenüber wurde die Bikarbonatausscheidung in der Sekretinperiode, die hier ihr Maximum erreichte, durch über Nacht aufgestautes Sekret nur unerheblich beeinflußt, da nach unseren Beobachtungen das "Leersekret" eine geringe Bikarbonatkonzentration aufwies. Der Bikarbonatwert nach Sekretin dürfte vor allem dann wenig durch aufgestautes Sekret verändert werden, wenn nicht die Bikarbonatkonzentration, sondern die absolut ausgeschiedene Menge berücksichtigt wird.

Für einen über das normale Maß hinausgehenden Aufstau von Enzymen im Gangsystem der chronischen Alkoholiker fanden wir gewisse Hinweise. Nach Tabelle 13 lag bei den Gesunden im Durchschnitt die Enzymsekre-

---

x) Dies trifft auch für das Vergleichkollektiv der Gesunden zu.

tion nach Pankreozymin deutlich über derjenigen nach Sekretin. Demgegenüber war bei den Patienten mit Alkoholismus das Verhältnis der Enzymausscheidung zugunsten der Ausscheidung nach Sekretin verschoben. Wie mehrere Autoren (41,52,29,87) deutlich machten, stimuliert Sekretin selektiv die Gangepithelien, die im wesentlichen das Volumen und den Bikarbonatgehalt des Sekretes regulieren. Pankreozymin regt dagegen die Azinuszellen an, die ein konzentriertes, enzymreiches Sekret abgeben. Die im Verhältnis zu Pankreozymin relativ große Enzymausscheidung nach Sekretin bei den Patienten mit chronischem Alkoholismus läßt daher vermuten, daß hier enzymreiches Sekret im Gangsystem vor Stimulierung der Drüse aufgestaut war. Diese Annahme wird durch pathologisch-anatomische Beobachtungen unterstützt. So berichteten 1952 Stinson et al (1o8), daß bei Patienten mit chronischem Alkoholismus häufiger eine Dilatation des Gangsystems beobachtet wird als bei Gesunden. Allerdings steht in unserer Untersuchung weniger der Aufstau eines großen Volumens im Vordergrund - die Gruppe ohne Zirrhose zeigte im Durchschnitt sogar ein signifikant erniedrigtes Volumen nach Sekretin. Vielmehr dürfte es sich um ein enzymreiches Sekretkonzentrat im Gangsystem handeln; dies mag den nicht seltenen Befund erklären, daß zu einem Zeitpunkt, an dem der Sekretin-Pankreozymintest deutliche pathologische Veränderungen vermuten läßt, die Verdauungsfunktion eines Patienten noch nicht erheblich gestört ist.[x)]

Zur Frage der Hypersekretion bei Leberzirrhose

Bei der Signifikanzberechnung (Tabelle 1o) fällt auf, daß bei den Patienten mit Leberzirrhose die Mittelwerte der Volumina nach Sekretin (p o,o5) und nach Pankreozymin (p o,1o) über denen des Vergleichkollektives liegen, während die Mittelwerte der Alkoholiker ohne

---

x) Wie weit eine Eindickung des Pankreassekretes während der Zeit zwischen 3 Sekretionsreizen bei chronischen Alkoholikern eine Rolle spielt, konnte bei unseren Patienten nicht geklärt werden. Mit Hilfe des T-Testes wurde die Annahme geprüft, daß die Lipase- und Chymotrypsinkonzentration der Perioden II_1 und III von 2o willkürlich ausgewählten Alkonolikern nicht statistisch signifikant differieren (Nullhypothese). Diese Annahme konnte nicht verworfen werden, unsere Werte lieferten also keinen Anhalt dafür, daß die Lipase- und Chymotrypsinkonzentrationen durch Eindickung in der Periode II_1 höher waren als die Werte der Periode III.

Zirrhose mit der gleichen Wahrscheinlichkeit darunter sind. Die Volumina nach Pankreozymin in den beiden Gruppen mit Alkoholismus unterscheiden sich signifikant (p o,o1 bzw. o,o2, s. auch Abbildungen 5_{1-2o}). Neben den erhöhten Mittelwerten der Zirrhosekranken spricht für eine Hypersekretion dieser Patienten die Tatsache, daß 5 Volumina dieser Gruppe nach Sekretin z.T. erheblich über der $\bar{x}$ + 2s-Grenze der Gesunden lagen.

Verschiedene Autoren berichten über eine Vermehrung des Duodenalsekretes bei Leberzirrhose und Hämochromatose (32,72,51,48,1,82). Diese Hypersekretion kann entweder Folge einer vermehrten Gallesekretion oder aber einer verzögerten Sekretininaktivierung der Leber mit vermehrter Pankreassekretion sein (1o2). Ginge man von der zweiten These aus, so müßte nach Pankreozymin eine ähnlich verzögerte Pankreozymininaktivierung angenommen werden, da in unserer Untersuchung die Zirrhosekranken nach Pankreozymin im Durchschnitt ebenfalls eine erhöhte Volumenausscheidung hatten. Allerdings besitzt das verwendete Pankreozyminpräparat Verunreinigungen von Sekretin, die diesen Volumeneffekt auch erklären könnten. Die vorliegenden Ergebnisse legen jedenfalls die Vermutung nahe, daß bei chronischen Alkoholikern 2 konkurrierende Faktoren die Menge des Duodenalsekretes beeinflussen: 1.die Leberparenchymschädigung im Sinne der Hypersekretion, 2.die Pankreasparenchymschädigung im Sinne der Hyposekretion.

Zum Bikarbonatgehalt des Sekretes

Während manche Autoren anstreben, die Enzymaktivitäten in der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge anzugeben, wie es auch in dieser Arbeit geschieht, wird üblicherweise die maximale Bikarbonatkonzentration und nicht der absolute Gehalt des Sekretes zur Beurteilung der Pankreasfunktion herangezogen. Dies erscheint sinnvoll, weil nach den Untersuchungen von Dreiling und Janowitz (3o) eine Abhängigkeit zwischen der Bikarbonatkonzentration und dem sezernierten Volumen, folglich dem stimulierenden Reiz besteht. Danach geht eine erhöhte Sekretion in gewissen Grenzen mit einer Erhöhung der Bikarbonatkonzentration und nicht mit einer Erniedrigung durch Verdünnung einher. Da aber einerseits für die Verdauungsvorgänge die absolut sezernierte Menge Bikarbonat wichtig ist und zum anderen das Pankreassekret durch Succus entericus und Galle verdünnt wird, berücksichtigten wir in un-

serer Arbeit die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Bikarbonatmenge schwerwiegender als die maximale Bikarbonatkonzentration. Die Richtigkeit dieses Vorgehens zeigt der Befund, daß 5 der 1o Patienten mit Leberzirrhose und Alkoholismus, die eine Erniedrigung ihrer Bikarbonatkonzentration, aber eine normale absolute Bikarbonatausscheidung zeigten, eine Hypersekretion nach Sekretin aufwiesen. Dieses erhöhte Volumen erklärt die normale Bikarbonatausscheidung bei herabgesetzter Konzentration. Außerdem hatten 8 der 5o Patienten eine solitäre Erniedrigung der maximalen Bikarbonatkonzentration. Bei ihnen waren sowohl die absolute Bikarbonatausscheidung als auch die Enzymsekretion normal.

Zur statistischen Beurteilung der Ergebnisse

Die Berechnung der Signifikanz der Differenz der Mittelwerte ergab, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit die beiden Populationen mit Alkoholismus in bezug auf die einzelnen Parameter von der Gruppe der gesunden Kontrollpatienten abgrenzbar sind (Tabelle 1o). Die mittlere Bikarbonatausscheidung nach Sekretin und die Enzymsekretion nach Pankreozymin waren in den beiden Gruppen signifikant erniedrigt[x)]. Die in der Einleitung zitierten pathologisch-anatomischen Arbeiten ließen dieses Ergebnis erwarten. In dieser Arbeit machte jedoch die direkte Diagnostik und die statistische Untersuchung der gewonnenen Werte den Pankreasfunktionsausfall bei Alkoholikern klinisch deutlich.

Wir stellten uns darüber hinaus die Frage, wie weit sich schon diejenigen Patienten mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose von dem Normalkollektiv unterschieden, deren Werte von vorneherein nicht einen Funktionsausfall des exokrinen Pankreas nahelegten. Zu diesem Zweck wurde die Signifikanzberechnung noch einmal für die Patienten durchgeführt, deren Werte über der Grenze $\bar{x}$ - 2s der Gesunden lagen. Es wurden also die Werte nicht berücksichtigt, die sich unter der $\bar{x}$-2s-Grenze befanden. Trotz dieses Eingriffes - es wurde jeweils ein Drittel der Werte, und zwar die niedrigsten eliminiert - ergaben sich für den Unterschied in der Trypsinaktivität eine Wahrscheinlichkeit von über 95%, in den Differenzen der mittleren maximalen Bikarbonat-

x) Nur bei den Trypsin- und Amylaseberechnungen in dem Kollektiv mit Zirrhose wurde die Signifikanzschranke p o,o5 nicht erreicht.

konzentration und der Lipaseausscheidung Wahrscheinlichkeiten von über 9o%, daß das genannte Kollektiv nicht mit der Population der Gesunden zusammenfällt (Tabelle 1o). Die Werte dieser Patienten repräsentieren somit eine Population mit niedriger Enzymsekretion. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß selbst ein Teil der Patienten eine Störung ihrer exokrinen Pankreasfunktion hatten, deren Sekretionswerte sich noch im Normbereich des Vergleichkollektivs befanden.

Zur Beurteilung der Sekretionsausfälle in den einzelnen Patientengruppen

Die genauere Analyse der Meßergebnisse zeigt, daß in den beiden untersuchten Patientengruppen chronischer Alkoholiker mit und ohne Leberzirrhose deutliche Funktionsstörungen des exokrinen Pankreas vorhanden sind, und zwar in unterschiedlichem Ausmaß. Nach Howard et al. (59) braucht die Entwicklung der alkoholischen chronischen Pankreatitis meist einen Zeitraum von etwa 6-1o Jahren bis zum Erscheinen klinischer Symptome, wie Diabetes mellitus, Kalzifizierungen, Schmerzen und Steatorrhoe. Kurze akute Pankreatitisschübe beschleunigen den Verlauf. Von unseren 19 Patienten mit Leberzirrhose hatten 1o einen Normalbefund (Tabelle 12), 4 Kranke einzelne Ausfälle und 5 Patienten ausgeprägte Störungen. Die Zusammenstellung für die 31 Alkoholiker ohne Zirrhose ergab 12 Patienten mit Normalbefund, 13 mit einzelnen Ausfällen, 6 mit insgesamt erniedrigten Parametern. Nach diesen Zahlen haben 17 Kranke differenzierte Störungen der Enzymsekretion, davon allein 13 in der Gruppe ohne Leberzirrhose. Dieser Befund wird als sogenannte Enzymdissoziation bezeichnet. In der Beurteilung der Funktion werfen diese Patienten die meisten Schwierigkeiten auf. Während ein Teil der Autoren davon ausgeht, daß die Pankreasenzyme auch unter pathologischen Bedingungen parallel sezerniert werden (6,7o,32,18,55,116), berichten andere Untersucher über Dissoziationen der Enzymausschüttung. Nach unserer Auffassung sollten 3 Punkte in dieser Frage berücksichtigt werden:

1. Schon bei verschiedenen gesunden Individuen bestehen keine völlig strengen Relationen der Enzyme untereinander. Bykow (19) und Desnuelle et al. (28) konnten nachweisen, daß bis zu einem gewissen Grad über längere Zeit hin eine Adaptation der Enzymausschüt-

tung bei ein und dem selben Individuum an die Nahrungszusammenstellung möglich ist.

2. Bei einem einzelnen Patienten können unmittelbar aufeinander folgende Sammelperioden verschiedene Relationen der Pankreasenzyme aufweisen. Nach Rick (92) ergeben sich zwar enge Korrelationen zwischen den Enzymen bei unterschiedlichen Sammelperioden im Gesamtkollektiv. Dies sagt jedoch wenig über einzelne Werte beim individuellen Patienten aus. Geringe Verschiebungen in dem Verhältnis der Enzyme untereinander können allein schon durch Meßfehler verursacht sein, die sich bei den durchgeführten Enzymmessungen, vor allem bei der Amylase zwischen 5 und 2o% bewegten.

3. Die einzelnen Werte werden an Hand einer in biologischen Systemen üblichen Vertrauensgrenze beurteilt, zur Festlegung der Norm üblicherweise mit der Grenze $\bar{x}$ - 2s des gesunden Vergleichkollektiv. Aus diesem Grund wird bei einem Teil der Patienten eine Dissoziation der Enzymausschüttung dadurch gegeben, daß einzelne Werte noch gerade über dieser Grenze liegen. Dies wird um so eher der Fall sein, je mehr Parameter zur Beurteilung der exokrinen Pankreasfunktion herangezogen werden - in unserer Arbeit immerhin 8.

Einerseits wird die Enzymdissoziation also z.T. durch methodische Schwierigkeiten vorgetäuscht, andererseits wird sie häufig auf individuelle Besonderheiten im Enzymmuster zurückzuführen sein. Allerdings läßt sich sagen, daß die Wahrscheinlichkeit einer pathologischen Bedeutung steigt, wenn bei einer Dissoziation entweder ein einzelnes Enzym immer mehr unter die Grenze $\bar{x}$ -2s sinkt oder weitere Enzyme eine gleiche Tendenz zeigen, bzw. bei Kontrolluntersuchungen eine weitere Verminderung gefunden wird. Der Übergang im Einzelfall muß als fließend angesehen werden, was die Beurteilung einer solchen Funktionsprüfung schwierig macht.

Ein Teil unserer Patienten mit einer solchen Dissoziation dürfte mit Sicherheit eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion gehabt haben. Es fällt auf, daß mit 42% der Anteil der dissoziierten Befunde bei den Kranken ohne Leberzirrhose doppelt so hoch ist wie bei den Zirrhosepatienten. In der Zirrhosegruppe überwiegen schwere

Störungen im Sinne einer chronischen Pankreatitis mit insgesamt erniedrigten Parametern. Zusammenfassend sahen wir bei ca. 5o% der Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und bei 6o% der Alkoholiker ohne Zirrhose Pankreasfunktionsstörungen. In der klinischen Studie von Sun und Tattory (1o9) hatten 12 der 21 Patienten mit Alkoholismus einen pathologischen Ausfall des Pankreozymin - Sekretintestes. Allerdings liegen keine Angaben vor, welcher Teil dieser 12 Kranken nur dissoziierte Erniedrigungen der Pankreasleistung aufwiesen, da nur die Amylase gemessen wurde. Der Anteil der Patienten mit autoptisch faßbaren Veränderungen des Pankreas in den pathologisch-anatomischen Untersuchungen an chronischen Alkoholikern ist z.T. erheblich niedriger; er bewegt sich zwischen 25 und 45%. Eine Ausnahme macht die jüngere Arbeit von Sobel und Waye (1o4). Hier zeigten 46% der Kranken mit alkoholischer Leberzirrhose pathologische Befunde ihrer Pankreasstruktur. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, daß wegen der Autolyse des Pankreas vor allem die früheren Arbeiten kaum die Veränderungen bei leichteren Funktionsstörungen der Drüse postmortal erfaßt haben werden.

Zum Vergleich der Patienten mit und ohne alkoholischer Leberzirrhose

Auf Grund einzelner Studien ist bekannt, daß bei Kranken mit Leberzirrhose verschiedener Genese vermehrt Pankreasschäden auftreten (u.a. 72). Dies ließ bei unseren Zirrhosekranken mit Alkoholismus häufigere und stärkere Pankreasfunktionseinschränkungen als bei den Patienten ohne Leberzirrhose erwarten. Allerdings vermuteten schon Sobel und Waye (1o4), daß die morphologischen Veränderungen des Pankreas eher in Verbindung mit dem Alkoholkonsum als mit der Lebererkrankung zu bringen seien. Die von uns untersuchten Alkoholiker wurden prinzipiell entsprechend ihres Leberbefundes in 2 Gruppen eingeteilt. Überraschend zeigten bei unserer Studie die Patienten ohne Leberzirrhose deutlichere Schädigungen, wie aus den Tabellen 8,1o,12 und Abbildungen 5_{1-2o} hervorgeht. Als Ursache für diese Beobachtung kommt in Frage, daß die Patienten mit Leberzirrhose in der überwiegenden Anzahl den Konsum von Alkoholika seit Diagnose ihrer Erkrankung eingestellt oder stark reduziert hatten. Die weitaus meisten Patienten ohne Leberzirrhose hatten dagegen zumindest noch 14 Tage vor unserer Untersuchung Alkohol zu sich genommen. Bei den Zirrhose-

kranken läßt sich daher vermuten, daß das Ausbleiben der Noxe der Drüse die Gelegenheit gab, sich wieder zu erholen, so weit dies möglich war. Dies wird vor allem die Patienten betroffen haben, die vor der Reduzierung ihres Alkoholkonsums nur leichtere Funktionsstörungen im Sinne einer Enzymdissoziation hatten. Damit wäre der relativ geringe Anteil von 21% der Zirrhosekranken mit einzelnen Enzymausfällen erklärt. Beobachtungen an einer größeren Zahl von Kranken mit akut und chronisch rezidivierenden Pankreatitiden zeigen, daß eine Besserung bei dissoziiertem Befund möglich ist (46). Im wesentlichen werden dann in der vorliegenden Untersuchung die irreparablen Schäden in dem Ausfall der exokrinen Pankreasfunktion bei den Patienten mit Leberzirrhose zum Ausdruck gekommen sein.

Zur Pathogenese der Pankreasschädigung durch Alkohol

Die pathogenetischen Vorgänge bei der Entstehung der alkoholischen Pankreasschädigung sind noch nicht geklärt. Dreiling et al. (32) vermuteten folgenden Mechanismus:

> "... following a large alcoholic intake, the pancreas is stimulated via the acid - secretin mechanism to secrete a large volume of juice into a duct obstructed by alcohol - induced papillary edems and sphincter spasm."

Davis (27,71) unterstützte diese Theorie, als er nachweisen konnte, daß Alkohol einen Spasmus des Sphinkter Oddi und der Wandmuskulatur des Ductus Wirsungianus hervorzurufen vermag. Allerdings betonen mehrere Autoren, daß eine Nekrose des Pankreasgewebes nicht bei Sekretion, Obstruktion und Aktivierung der Enzyme allein auftreten kann, sondern immer eine gleichzeitige Störung des Eigenstoffwechsels des Drüsenparenchyms erfordert (u.a. 7). Es ist vorstellbar, daß die Pankreaszelle als eine der stoffwechselaktivsten Zellen des menschlichen Körpers besonders anfällig für Noxen irgendwelcher Art ist. Allerdings liegen bis heute keine hinreichenden Beweise eines cytotoxischen Effektes im histologischen Bild - etwa im Sinne der "mallory bodies" in der Leber vor.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine direkte Beziehung zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und dem Ausfall der Funktionsprüfung des exokrinen Pankreas gefunden werden. Diese Feststellung muß jedoch Schwierigkeiten in der Anamneseerhebung berücksichtigen. Außer-

dem ist neben der physiologischen Streubreite der Alkoholtoleranz zu bedenken, daß der Grad der Schädigung in entscheidendem Maße von den Trinkgewohnheiten abhängen wird. Patienten, die zu Exzessen neigen, werden weit eher Schädigungen ihrer Bauchspeicheldrüse aufweisen - was nach dem diskutierten pathogenetischem Mechanismus verständlich ist.

Zur klinischen Symptomatik der alkoholischen Pankreatitis

In der vorliegenden Studie fällt auf, daß relativ wenig Patienten O b e r b a u c h b e s c h w e r d e n in der Anamnese angaben. Von unseren 5o Alkoholikern hatten 8 vor der Untersuchung Beschwerden im Sinne von rezidivierenden Pankreatitiden; die Diagnose stützte sich auf Schmerzattacken mit erhöhtem Übertritt von Amylase in Blut und Urin. Im Sekretin-Pankreozymintest wies von diesen Kranken einer normale Befunde auf, 5 zeigten einzelne Ausfälle ihrer Pankreasfunktion, 2 insgesamt erniedrigte Parameter. Außerdem hatten 2 Patienten mit Oberbauchbeschwerden in der Anamnese ausgeprägte Ausfälle ihrer Drüsenfunktion. Von den 28 Alkoholikern mit Störungen des Sekretin-Pankreozymintestes gaben 19 keine Oberbauchsymptome in der Vergangenheit an. Unter ihnen fanden sich 7 Kranke mit starken Ausfällen der Drüsenfunktion. Dies würde Beobachtungen verschiedener Autoren unterstützen (4,49,56,78). Während Herfort (56) in 4 Jahren nur 2 Patienten mit der schmerzlosen Form der chronischen Pankreatitis beobachtete, erreichte sie bei den Patienten von Marks und Bank (78) einen Anteil von 15%. Obwohl die Anamneseerhebung gerade des Symptoms der Oberbauchbeschwerden mit erheblicher Unsicherheit belastet ist, deuten unsere Untersuchungen darauf hin, daß die Bedeutung der schmerzlosen, chronischen Pankreatitis bei Patienten mit Alkoholismus bisher eher zu niedrig eingeschätzt wurde. Das Auftreten von Schmerzattacken ist dabei auch in zeitlicher Abhängigkeit von der Dauer und Höhe des Alkoholkonsums zu sehen.
Von 24 gezielt untersuchten Patienten mit Alkoholismus aus der Gesamtgruppe hatten 12 einen D i a b e t e s m e l l i t u s bzw. eine prädiabetische Stoffwechsellage. 4 dieser 12 Alkoholiker waren zirrhosekrank. Der Diabetes mellitus ist gewöhnlich eine Spätkomplikation der chronischen Pankreatitis, weil im Frühstadium die Degeneration der Langhans'schen Inseln hinter der des exokrinen Drüsenparenchyms zurückbleibt. Mackay (76) berichtet jedoch von einigen Patienten mit Alkoholismus und Pankreasschädigung, die schon relativ früh einen Diabetes mellitus entwickelten. Bei unseren Kranken ist

der Anteil mit Störungen in diesem Sinne ebenfalls auffalend hoch. Allerdings wäre gerade bei Patienten mit Alkoholismus eine genauere Abgrenzung zwischen hepatogener und pankreatogener Veränderung des Glukosestoffwechsels für die Bewertung dieser Komplikation wichtig.

In der angelsächsischen Literatur und vor allem in der Studie von Sarles (94) aus Südfrankreich wurde das gehäufte Auftreten von Alkoholismus mit k a l z i f i z i e r e n d e r P a n k r e a t i t i s hervorgehoben (Tabelle 1). Sarles beschrieb 99 Kranke. Nur ein Patient unserer Untersuchungsreihe hatte röntgenologisch kalkdichte Schatten im Bereich der Bauchspeicheldrüse. Er zeigte einen nahezu völligen Ausfall seiner exokrinen Pankreasfunktion mit begleitender Steatorrhoe. Es ist auffallend, daß in Deutschland diese Art der Pankreasstörung nur selten beobachtet wird. Herfort (56) führt die verschiedene Häufigkeit auf den geringen Genuß von hochprozentigen Alkoholika in den mitteleuropäischen Ländern zurück. Man muß vermuten, daß eventuell auch Begleitstoffe, wie sie z.B. in Absinth und ähnlichen Getränken vorkommen, eine zusätzliche Rolle spielen.

Bei 2o unserer 5o Patienten mit Alkoholismus wurde eine Messung der Blutfettwerte durchgeführt (Tabelle 5). 3 Kranke zeigten eine starke H y p e r l i p ä m i e , bei 9 Alkoholikern waren die Fettwerte deutlich über der Norm, 5 Kranke hatten leicht erhöhte Werte in Einzelfraktionen. Nur 3 Patienten wiesen völlig normale Blutfettwerte auf. Bei keinem der 12 Patienten mit deutlichen Erhöhungen ergaben sich Anhaltspunkte für das Vorliegen einer essentiellen Hyperlipämie; ein Kranker, welcher die ausgeprägtesten Veränderungen der Blutfettwerte zeigte, hatte einen Diabetes mellitus. Histologisch wurde bei 8 dieser 12 Alkoholiker eine Leberzellverfettung nachgewiesen, bei 3 Patienten eine Leberzirrhose.

In mehreren Studien (42,64,83,16,97,95,15) wurde eine Erhöhung des Blutfettspiegels unmittelbar unter dem Einfluß von Alkohol gezeigt. Hier und auch in unseren eigenen Untersuchungen sind die Neutralfette und Phosphatide vermehrt, nicht aber das Cholesterin. Daher liegt die Vermutung nahe, daß die Veränderungen im wesentlichen die leichteren Lipoproteidfraktionen betreffen. Neben diesen Angaben über Hyperlipämie direkt unter Alkoholeinfluß finden sich in der Literatur wenige Hinweise über erhöhte Fettwerte Tage und

Wochen nach dem letzten Alkoholkonsum. In den meisten Fällen - wie in Tabelle 2 zusammengestellt - trat diese Hyperlipämie verbunden mit einem akuten pankreatitischen Schub nach einer Alkoholintoxikation auf. 3 Arbeiten berichten von erhöhten Fettspiegeln selbst Monate nach einem solchen Ereignis (5o, 96, 74). Wenn auch ein großer Teil unserer Patienten direkt aus einer Heilanstalt zu unserer Untersuchung kam, werden alle jedenfalls 5 Tage abstinent gewesen sein. Die 3 Patienten mit Leberzirrhose aus der Gruppe mit Hyperlipämie hatten den schweren Alkoholgenuß seit Monaten eingestellt. In jedem Falle stand keiner der Patienten bei Bestimmung der Fettwerde unmittelbar unter Alkoholeinfluß.

Von den 12 Patienten mit ausgeprägter Erhöhung aller Blutfettwerte hatten nur 3 früher chronisch-rezidivierende Pankreatitiden; der Sekretin-Pankreozymintest deckte zusätzlich bei 5 Kranken Störungen auf, die als Hinweise einer subklinischen Pankreasstörung gedeutet werden müssen. Offen ist, wie weit die chronische Pankreasschädigung eine Mitursache für die Hyperlipämie dieser Kranken darstellt. Neben anderen sich mit veränderter Lipoid- und Fettsäurefreisetzung in der Peripherie und der Leber beschäftigenden Vorstellungen wird ein verringerter Lipoproteidabbau durch eine zu niedrige Aktivität der Lipoproteidlipase (LPL) bei Pankreatitis diskutiert. Diese Annahme wird u.a. durch die Beobachtung gestützt, daß bei akuter Pankreatitis die LPL-Aktivität vermindert sein kann (84,67, 68,1o7). Es ist also nicht ausgeschlossen, daß die gezeigten Pankreasfunktionsstörungen zu der Hyperlipämie dieser Patienten beitragen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

1. Ausmass und Häufigkeit der exokrinen Pankreasfunktionsstörung bei chronischen Alkoholikern wurden bei 5o Patienten mit einem gewohnheitsmässigen Alkoholverbrauch von mehr als 15o g pro Tag untersucht.Die Patienten wurden in eine Gruppe mit Leberzirrhose (n=19) und eine ohne Leberzirrhose (n=31) unterteilt. Nur 9 Kranke hatten in der Anamnese Hinweise auf eine Klinisch manifeste Pankreatitis,bei einem Kranken bestand eine Kalzifizierung im Pankreas.

2. Die exkretorische Pankreasfunktion wurde in einem standardisierten Funktionstest mit aufeinander folgender Reizung der Bauchspeicheldrüse durch Sekretin (1 U/kg) und Pankreozymin (1 U/kg) geprüft.Das mit einer Doppelballonsonde quantitativ gewonnene Sekret wurde auf seinen Gehalt an Bikarbonat,Protein und die Aktivitäten der Enzyme Trypsin,Chymotrypsin,Carboxypeptidase A,Amylase,Lipase und Ribonuklease untersucht.Die Grenzen der Normalausscheidung wurden an 33 Personen ohne Pankreas- oder Lebererkrankung ermittelt.

3. Insgesamt zeigten 9/19 Kranke mit Leberzirrhose und 19/31 Patienten ohne Leberzirrhose eine gestörte Pankreasfunktion. Eine ausgeprägte Schädigung hatten 3/19 bei Leberzirrhose und 6/31 Kranke ohne Leberzirrhose.Die übrigen Patienten mit gestörter Funktion zeigten verschieden stark ausgeprägte Verminderungen der einzelnen Enzyme ("Enzymdissoziation"),z.T.mit normaler Bikarbonatausscheidung.Die Verminderung der Mittelwerte in den einzelnen Kollektiven war bis auf die Ausscheidung von Trypsin und Amylase im Zirrhosekollektiv statistisch signifikant,bei einer Wahrscheinlichkeitsgrenze von 95%.Die Befunde weisen mit einer gestörten Pankreasfunktion bei insgesamt 28/5o Patienten (56%) auf die häufige Schädigung des Pankreas auch ohne klinisch manifeste Krankheitszeichen bei chronischen Alkoholikern hin.

4. 12 von 24 untersuchten Patienten hatten eine diabetische Stoffwechsellage und 12 von 2o eine deutliche Erhöhung der Blutfettwerte.Die mögliche Beziehung dieser Befunde zur Pankreasschädigung wurden besprochen.

LITERATURVERZEICHNIS

1 Banks,S.; Marks,I.N.; Moshal,M.G. and Efron,G.
The pankreatic funktionstest - method and normal values
South Afri Med J 7,1o61 (1963)

2 Bartelheimer, H.
Quantitative fraktionierte Pankreas- und Gallensaftuntersuchungen durch Anwendung einer dreiläufigen Doppelballonsonde
Deutsch Med Wschr 78,993 (1953)

3 Bartelheimer, H.
Klinik der akuten und chronischen Pankreatitis
Verh. deutsch Gesellsch inn Med, 7o.Kongress,1964, S.759

4 Bartholomew, L.G. and Comfort, M.W.
Chronic pancreatitis without pain
Gastroenterology 31, 727 (1956)

5 Bättig, K.
Alkoholismus: Epidemologische Zusammenhänge und Folgen
Naturwissenschaftliche Rundschau 2o, 2oo (1967)

6 Baxter, S.G.
Parallel concentration of enzymes in pancreatic secretion
Amer J Digest Dis 2,1o8 (1935)

7 Becker, V.
Sekretionsstudien am Pankreas
Thieme, Stuttgart (1957) S.99

8 Beisenherz,G.; Boltze,H.J.; Bücher,Th.; Czok,R.; Garbade,K.H.; Meyer-Arendt,E. und Pfleiderer, G.
Disphosphofructose-Aldolase, Phosphoglyceraldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-Dehydrogenase, Glycerophosphat-Dehydrogenase und Pyruvat-Kinase aus Kaninchenmuskulatur in einem Arbeitsgang
Z f Naturforschung 86, 555 (1953)

9 Bell, E.T.
Pancreatitis
Surg 43,527 (1958)

1o Berman, L.G., Dunn,E. and Straehley, C.J.
Survey of pancreatitis - Central New York Surgical Society
Gastroenterology 4o,94 (1961)

11 Bernfeld,P.
Alpha-Amylases

In Colowick, C.O. and Kaplan, N.O.
Methods in enzymology
Vol 1,149 (1955) New York

12 Bode,Ch.; Goebell,H.; Beckmann,D. und W.Dölle
Lysosomale Enzyme im Serum bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
Verhandl deutsch Gesellsch inn Med 74,244 (1968)

13 Bode,Ch.; Goebell,H. und Stähler,E.
Zur Eliminierung von Trübungsfehlern bei der Eiweißbestimmung mit der Biuretmethode
Z Klin Chem 6,418 (1968)

14 Boyer,J.T. and Mackay,J.R.
Aetiology, course and surgical aspects of pancreatitis: a review of 168 cases
Austr New Zeal J Surg 3o,15o (196o)

15 Brewster,A.C.; Lankford,H.G.; Schwarz,M.G. and Sullivan,J.F.
Ethanol and alimentary lipemia
Amer J Clin Nutr 19,255 (1966)

16 Brohult,J.; Carlson,L.A. and Reichard,H.
Serum-enzyme activities, cholesterin, and triglycerides in serum after intake of alcohol
Scand J Clin Lab Invest, 18.Suppl.92,82 (1966)

17 Brunner, W.
Beitrag zur pankreatogenen Lipämie
Klin Wschr 14,1853 (1935)

18 Burton,P.; Evans,D.G.; Harper,A.A.; Howat,H.T.; Oleesky,S.; Scott,J.E. and Varley,H.
Test of pancreatic function in man cased on the analysis of duodenal contents after administration of secretin and pancreozymin
GUT 1,111 (196o)

19 Bykov,K.M.
J Physiol USSR 19,63 (1935)
entnommen: Babkin,Secretory mechanism of the digestive glands 2.Aufl. (195o), S.54

2o Claessen,H.J.
Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse
Du-Mont-Schauberg, Köln (1842),S.368

21 Clark,E.
Pancreatitis in acute and chronic alcoholism
Amer J Path 16,689 (194o)

22 Clark,E.
Pancreatitis in acute and chronic alcoholism
Amer J Digest Dis 9,428 (1942)

23 Coffey,R.J.
Unusual features of acute pancreatic disease
Ann Surg 135,715 (1952)

24 Comfort,M.W.; Gambill,E.E. and Baggenstoss,A.H.
Chronic relapsing pancreatitis
A study of twenty-nine cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract
Gastroenterology 6,239 et 376 (1946)

25 Creutzfeldt,W.
Klinik der chronischen Pankreatitis,
in K.Heinkel und H.Schön,
Europäisches Pankreassymposium, Erlangen 1963
F.K. Schattauer-Verlag 1964

26 Creutzfeldt,W. und Widmann,R.
Untersuchungen über die Funktion des exokrinen Pankreas bei Leber- und Gallenwegserkrankungen mit Hilfe des Mecholyl-Äthertestes
Klin Wschr 34, 968 (1956)

27 Davis,A.E. and Pirola,R.C.
The effects of ethyl alcohol on pancreatic exokrine function
Med J Aust 2,757 (1966)

28 Desnuelle,P.; Reboud,J.P. et Ben Abdeljlil,A.
Influence of the composition of the diet on the enzyme content of the rat
Ciba Foundation Symposium on the exokrine pancreas
Churchill, London (1962), S.9o

29 Dreiling,D.A.
Studies in pancreatic function
V. Use of the secretin test in the diagnosis of pancreatitis and in the demonstration of pancreatic insufficiencies in gastrointestinal disorders
Gastroenterology 24,54o (1953)

3o Dreiling,D.A. and Janowitz,H.D.
Electrolyte secretion of the pancreas
A new hypothesis of the mechanism of secretion by the pancreas
Proceedings, World Congress of Gastroenterology 1958
Williams & Wilkins, Baltimore (1959), S.243

31 Dreiling,D.A.; Mazure,P.A.; Cohen,N.; Moskovitz,H.; Todaro,R.T. and Paulino-Netto,A.
Newer horizons in the etiology of pancreatitis; metabolic and endocrinologic factors
Amer J Digest Dis 7,112 (1962)

32 Dreiling,D.A.; Janowitz,H.D. and Perrier,C.V.
Pancreatic inflammatory disease
A physiologic approach
Harper & Row, New York (1964), S.5o et 51

33 Documenta Geigy
Wissenschaftliche Tabellen, 6.Aufl., Basel (1962)

34 Edmondson,H.A. and Fields,J.A
Relation of calcium and lipids to acute pancreatic necrosis: Report of 15 cases, the one of which fat embolism occurred
Arch Int Med 69,177 (1942)

35 Edmondson,H.A.; Bullock,W.K. and Mehl, J.W.
Chronic pancreatitis and lithiasis
A clinicopathologic study of 62 cases of chronic pancreatitis
Amer J Path 25,1227 (1949)

36 Egdahl,A.
Review of 1o5 reported cases of acute pancreatitis, with special reference to etiology and with report of 2 cases
Bull Johns Hopkins Hosp 18,13o (19o7)

37 Ehrlich, E.W.; Howard,J.M. and Spitzer,J.J.
Lipid disturbances in pancreatitis with special reference to

hyperlipemia in the acute stage
Clin Res 7,368 (1960)

38 Eisenbeth,R. et Raab,J.
L'hyperlipémie des alcoholiques
Arch Mal Appar Dig 49,572 (1960)

39 Fitzgerald,O.; Fitzgerald,P.; Fennelly,J.; McMullin,J.P. and Boland,S.J.
A clinical study of chronic pancreatitis
Gut,4,193 (1963)

40 Folk,J.E. and Gladner,J.A.
Cobalt activation of carboxypeptidase A
J Biol Chem 235,60 (1960)

41 Friedmann,M.H.F. and Snape,W.J.
Dissociation of secretion of pancreatic enzymes and bicarbonate in patients with chronic pancreatitis
Gastroenterology 15,296(1950)

42 Friedmann,M.; Rosenman,R.H. and Byers S.O.
Effect of moderate ingestion of alcohol upon serum triglyceride responses of normo- and hyperlipemic subjects
Proc Soc Exp Biol Med 120,696 (1965)

43 Friedreich,N.
Disease of the pancreas
In: von,Ziemssen,Cyclopaedia of the practice of medicine
Wood, Baltimore (1878)

44 Gardner,E.C.; Fawcett,B. and Durham,N.C.
Acute pancreatitis with hyperlipemia
Surg 27,512 (1950)

45 Gebbie,T.
Effect of tolbutamide in clearing induced alimentary lipemia after alcoholic hepatopancreatic damage
Lancet 2,661 (1964)

46 Goebell,H. und Bode,Ch.
unveröffentlichte Arbeit

47 Goebell,H.; Bode,Ch. and Löber,D.
Effects of secretin and pancreozymin on bile secretion and bile

composition in patients with and without cholestasis
III.Meeting, E.A.S.L., Modena 1968

48 van Goidsenhoven,G.E.; Henke,W.J.; Vacca,J.B. and Knight,W.A.
Pancreatic function in cirrnosis of the liver
Amer J Digest Dis 8,16o (1963)

49 Goulston,S.J.M. and Gallagher,N.D.
Chronic painless pancreatitis
GUT 3,252 (1962)

5o Greenberger,N.J.; Hatch,F.T.; Drummey,G.D. and Isselbacher,K.J.
Pancreatitis and hyperlipemia
Medicine 45,161 (1966)

51 Gross,J.B.; Comfort,M.W.; Wollaeger,E.E. and Power,M.H.
External pancreatic function in primary parenchymatous hepatic disease as measured by analysis of duodenal contents before and after stimulation with secretin
Gastroenterology 16, 151 (195o)

52 Grossmann,M.J.
Gastrointestinal hormones
Physiol Rev 3o,33 (195o)

53 Haemmerli,U.P.; Hefti,M.L. and Schmid,M.
Chronic pancreatitis in Zurich,
1958 through 1962
Bibl gastroent 7, 58 (1965)

54 Hanson,H.
Tryptische Carboxypeptidase A
In: Hoppe-Seyler, Thierfelder
Handbuch der physiologisch- und pathologischchemischen Analyse
Springer, Berlin (1966) 1o.Aufl., Band 6c

55 Herfort, K.
La secretion pancreatique au cours de certaines affections hepato-biliaires
Gastroenterologia 72,51 (1947)

56 Herfort,K.
Ätiologie und klinische Manifestation der chronischen Pankreatitis
Fortschr Med 83,473 (1965)

57 Hodes,M.E.
Carbon Dioxide content (titrimetric)
in: Reiner,M., Standart methods of clinical chemistry
Academic Press Inc., New York (1953) Volume I

58 Howard,J.M. and Ehrlich,E.W.
The etiology of pancreatitis: a review of clinical experience
Ann.Surg 152,135 (1960)

59 Howard,J.M. and Ehrlich,E.W.
A clinical study of alcoholic pancreatitis
Surg Gyn 113,167 (1961)

60 Howard,J.M.; Ehrlich,E.; Spitzer,J.J. and Singh,L.M.
Hyperlipemia in patients with acute pancreatitis
Ann Surg 160,210 (1964)

61 Howat,H.T.
Chronic pancreatitis
Bibl gastroent 7, 31 (1965)

62 Hummel,B.C.
A modified spectrophotometric determination of chymotrypsin, trypsin, and thrombin
Canad J Biochem Physiol 37,1393 (1959)

63 Ivy,A.C. and Gibbs,G.E.
Pancreatitis: a review
Surg 31,614 (1952)

64 Jones,D.P.; Losowsky,J.; Davidson,C.S. and Lieber,C.S.
Effects of ethanol on plasma lipids in man
J Lab Clin Med 62,675 (1963)

65 Joske,R.A.
Aetiological factors in the pancreatic syndrom
Brit Med J 2,1477 (1955)

66 Kessel,L.
Acute transient hyperlipemia due to hepatopancreatic damage in

chronic alcoholics (Zieve's Syndrom)
Amer J Med 32,747 (1962)

67 Kessler,J.I.; Finkel,M.; Ho,P.P. and Janowitz,H.D.
Lipoprotein lipase inhibition in rabbits with experimental pancreatitis
Proc Soc Exper Biol Med 11o,24 (1962)

68 Kessler,J.; Kniffen,J.C. and Janowitz,H.D.
Lipoprotein lipase inhibition in thehyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis
New Engl J Med 269,943 (1963)

69 Kirshbaum,J.D. and Shure,N.
Alcoholic cirrhosis of the liver
A clinical and pathologic study of 356 fatal cases selected from 12267 necropsies
J Lab Clin Med 28,721 (1943)

7o Lagerlöf,H.O.
Pancreatic functional and pancreatic disease, studied by means of secretin
Acta Med Scand, Suppl.128 (1942)

71 Lancet 2,1353 (1966)

72 Lepler,U.
Zur exokrinen Pankreasfunktion bei chronischen Lebererkrankungen
Dissertation, Marburg (1967)

73 Lissauer,M.
Pathologische Veränderungen des Pankreas bei chronischem Alkoholismus
Deutsch Med Wschr 2, 1972 (1912)

74 Losowsky,M.S.; Jones,D.P.; Davidson,C.S. and Lieber,C.S.
Studies of alcoholic hyperlipemia and its mechanism
Amer J Med 35,795 (1963)

75 Mackay,I.R. and Langford,I.
Blood alcohol estimations in patients attending in out-patient clinic
Med J Aust 1,778 (1963)

76 Mackay,I.R.
The effects of alcohol on the gastro-intestinal tract
Med J Aust 2,372 (1966)

77 Marchis-Mouren,G.; Sarda,L. et Desnuelle,P.
Arch.Biochem 83,3o9 (1959)
Purification of dog pancreatic lipase

78 Marks, J.N. and Bank, S.
The etiology, clinical features and diagnosis of
pancreatitis in the Southwestern Cape
South African Med J 37,1o39 (1963)

79 Mercadier,M.
Aetiology and morbid anatomy of chronic pancreatitis-analysis
of 163 cases
Bibl gastroent 7,1 (1965)

8o Moretti,G.; Geyer,A. et Ducloux,M.
Le pancreas dans les cirrhoses alcooliques
Press Med 64,376 (1956)

81 Myers,W.K. and Keefer,C.S.
Acute pancreatic necrosis in acute and chronic alcoholism
New Engl J Med 21o,1376 (1934)

82 Necheles,H.
Relationship between hepatic and pancreatic function
Amer J Gastroent 4o,148 (1963)

83 Nestel,P.J. and Hirsch,E.Z.
Mechanism of alcohol-induced hypertriglyceridemia
J Lab Clin Med 66,357 (1965)

84 Orvis,H.H. and Evans,J.W.
Serumlipids and lipid enzymes in acute pancreatitis with lipemia
Clin Res Proc 5,197 (1957)

85 Orvis,H.H.; Fowler,R.C. and Evans,J.M.
Pancreatic disease: effects upon the lipids pancreatic enzymes
of the serum
Amer J Med 25,13o (1958)

86 Owens,J.L. and Howard,J.M.

Pancreatic calcification: a late sequel in the natural history of chronic alcoholism and alcoholic pancreatitis
Ann Surg 147,326 (1958)

87 Palade,G.E.; Siekevitz,P. and Caro L.G.
Structure, chemistry and function of the pancreatic exocrine cell
Exocrine pancreas: Ciba Symposium
Churchill, London (1962) S.23

88 Paxton,J.R. and Payne,J.H.
Acute pancreatitis
Surg Gyn Obstetr. 86,69 (1948)

89 Pequignot,G.
Die Rolle des Alkohols bei der Ätiologie von Leberzirrhosen in Frankreich
Münch Med Wschr 103,1464 (1961)

90 Pollack,A.V.
Acute pancreatitis. Analysis of 100 patients
Brit med J 1,6 (1959)

91 Ravin,H.A. and Seligman,A.M.
The colorimetric estimation of carboxypeptidase activity
J Biol Chem 190,391 (1951)

92 Rick,W.
Zur Physiologie und Pathologie der Enzymsekretion des Pankreas
Gießen (1963)

93 Ronca,P.C.
Transient hypercholesterolemia in an alcoholic with associated jaundice, hyperlipemia and anemia
Amer J Gastroent 46,490 (1966)

94 Sarles,H. et Sarles,J.C.
Chronisch alkoholische Pankreatitis, chronisch kalzifizierende Pankreatitis
Verhandl.Deutsch.Ges.Inn.Med. 70,773 (1964)

95 Schapiro,R.H.; Scheig,R.L.; Drummey,G.D.; Mendelson,J.H. and Isselbacher,K.J.

Effect of prolonged ethanol ingestion on the transport and metabolism of lipids in man
New Engl J Med 272,61o (1965)

96 Schettler,G.
Lipidosen
In: Handbuch der Inneren Medizin
Springer, Berlin (1954) 4.Aufl, Band VII/2,S.725

97 Schneider,J.
Zur Wirkung des Äthylalkohols auf die Serumlipoide bei gesunden Versuchspersonen
Dissertation, Marburg (1968)

98 Schön,H.
Colorimetrische Bestimmung der - Amylase im Duodenalsaft
In: Die intraduodenale Enzymbestimmung als direkte Pankreasfunktionsprüfung
Europäisches Pankreassymposium, Erlangen (1963)

99 Schwert,G.W. and Takenaka,Y.
Spectrophotometric determination of trypsin and chymotrypsin
Acta Biochem Biophys 16,57o (1955)

1oo Shaper,A.G.
Aetiology of chronic pancreatic fibrosis with calcification seen in Uganda
Brit Med J 1,16o7 (1964)

1o1 Shapira,R.
A spectrophotometric method for the measurement of ribonuclease activity
Anal Biochem 3,3o8 (1962)

1o2 Skillmann,J.; Silen,W. and Harper,H.A.
Role of the liver in secretin inactivation
Amer J Physiol 2o2,347 (1962)

1o3 Snoke,J.E. and Neurath,H.
Structural requirements of specific substrates for carboxypeptidase
J Biol Ch 181,789 (1949)

1o4 Sobel,H.J.; Waye,J.D.; Harold,J. and Jerome,D.

Pancreatic changes in various types of cirrhosis in alcoholics
Gastroenterology 45,341 (1963)

1o5 Sors,C. and Lemaigre,G.
Morbid anatomy and aetiology of chronic pancreatitis
Bibl gastroent 7,121 (1965)

1o6 Speck,J.
Fall von Lipämie
Archiv des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde 1,232(1846)
In: Thannhauser,S.J.: Lipidoses: Diseases of cellular lipid metabolism
Oxford University Press,New York (1949) S.291

1o7 Stackhouse,K.L.; Glass,D.D. and Zimmermann,B.
Relationships of lipoprotein lipase and hyperlipemia in pancreatitis
Surg Forum 17,343 (1966)

1o8 Stinson,J.C.; Baggenstoss,A.H. and Morlock, C.G.
Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver
Amer J Clin Path 22, 117(1952)

1o9 Sun, D.C.H. and Tattory,C.A.
Pancreatic function studies in asymptomatic chronic alcoholics
Gastroenterology 42,771 (1962)

11o Thompson,J.A.; Derrick,J.R. and Howard,J.M.
Relapsing pancreatitis in alcoholic and nonalcoholic patients
Surg 42,841 (1957)

111 Wang,C.; Strauss,L. and Adlersberg,D.
Experimental pancreatitis and plasma lipids
Gastroenterology 35, 465 (1958)

112 Wang,C.; Adlersberg,D. and Feldman,E.B.
Serum lipids in an acute pancreatitis
Gastroenterology 36, 832 (1959)

113 Weiner,H.A. and Tennant,R.
Statistical study of acute hemorrhagic necrosis of the pancreas
Amer J Med Sci 196, 167 (1938)

114 Wijnhausen,O.J.
Über Xanthomatose in einem Falle rezidivierender Pankreatitis
Berlin klin Wschr 58, 1268 (1921)

115 Zieve, L.
Jaundice, hyperlipemia, and hemolytic anemia: a heterofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis
Ant Intern Med 48, 471 (1958)

116 Zieve,L.; Silvis,S.E.; Mulford,B. and Blackwood,W.O.
Secretion of pancreatic enzymes
I.Response to secretin and pancreozymin
Amer J Digest Dis 11, 671 (1966)

TABELLEN

Tabelle 1: Häufigkeit der alkoholischen Pankreatitis in verschiedenen Ländern

Land	Anzahl der Fälle	% Alkoholiker	Art	Autor
USA	1462	29(5-61)	akut,chron.	Howard et al.(62), 196o,Sammelstatistik
	371	25	akut,chron.	Howard et al.(62), 196o,eigene Fälle
USA	1oo	22	chron.ohne Kalz.	Dreiling et al.(33), 1962
	24	46	chron.mit Kalz.	
USA	25	48	akut,chron.	Greenberger et al. (54), 1966
Südafrika	243	61	akut,chron.	Marks et al.(85), 1963
	4o	95	chron.,kalz.	
Australien	168	22	akut,chron.	Boyer et al.(14), 196o
Uganda	36	ca.5o	chron.,kalz.	Shaper (111),1964
Frankreich	1oo	99	chron.,kalz.	Sarles et al.(1o4), 1965
	15	o	chron.ohne Kalz.	
	91	o	akut	
Frankreich	47	15	chron.mit Kalz.	Sors et al.(115), 1965
	41	27	chron.ohne Kalz.	
Frankreich	53	5o	chron.mit Kalz.	Mercadier (87),1965
	46	11	chron.ohne Kalz.	
England	9o	19	akut,chron.	Joske (7o),1955
England	141	o	akut	Pollack (98),1959
England	34	4.5	chron.ohne Kalz.	Howat (65),1965
	1o	4.5	chron.mit Kalz.	
Irland	53	7.6	chron.	Fitzgerald (42),1963
Tschechoslowakei	151	4.6	chron.	Herfort(6o),1965
Schweiz	15	ca.5o	chron.	Haemmerli(57),1965
Deutschland	2o2	11	chron.	Bartelheimer(3), 1964
Deutschland	4o	6	chron.	Creutzfeldt(25), 1963

Tabelle 3: Zusammenstellung anamnestischer und klinischer Befunde der beiden Patientengruppen mit Alkoholismus

Untersuchung	Patientengruppe I mit Alkoholischer Leberzirrhose		Patientengruppe II mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose	
	Gesamtzahl	Pathologische Befunde	Gesamtzahl	Pathologische Befunde
Ikterus in der Anamnese	19	6	31	2
Leberhöhe in der MCL (über 12 cm)	19	19	31	1o
Oesophagusvarizen	19	7	31	o
Aszites	19	2	31	o
Milz palpabel	19	5	31	3
Bilirubin (über 1mg%)	19	5	31	1
Albumin (unter 3,5g%)	19	4	31	3
Gam.-Globulin (über 2o rel%)	19	1o	3o	3
SGOT oder SGPT (über 2o U/l)	19	12	3o	7
Alkalische Phosphatase (über 4o U/l)	19	6	31	4
Bromsulphthaleintest (über 5%)	17	16	26	8
Laparaskopie und Histologie der Leber	19	16(zirrhotische Veränderung)	25	9(einzelne Zellnekrose) 14(Zellverfett.)
Pankreatitis in der Anamnese	19	1	31	8
Amylase im Urin erhöht	8	3	22	4
Amylase im Serum (über 4 IE/ml)	1o	o	28	3
Lipase im Serum (über 25omE/ml)	7	3	19	4
Diabetische und prädiabetische Stoffwechsellage	8	4	16	8

Tabelle 4: Röntgenologische Veränderungen im Bereich des Duodenums bei den beiden Patientengruppen mit Alkoholismus (16 Kranke mit Leberzirrhose und 29 Alkoholiker ohne Zirrhose insgesamt untersucht)

Art der Veränderung	Zahl der Veränderungen in der Gruppe mit Leberzirrhose und Alkoholismus	Zahl der Veränderungen in der Gruppe mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose
weite C-Schlinge	2	1
angedeutete Doppelkontur	1	2
pelottenförmige Impression	1	5
Frostberg'sches Zeichen	o	1
kalkdichte Schatten im Pankreasbereich	o	1
Pseudozyste des Pankreas	o	2
deformierter Bulbus	2	5
Schleimhautschwellung im Bulbus	1	3
Gießkannenphänomen	o	1
Druckschmerz in der Pankreaskopfregion	o	1
atonischer Bulbus	o	1

Tabelle 5: Anamnestische und klinische Befunde der 12 Patienten mit erhöhten Fettwerten

Patient	Histologie der Leber	Anamnese	Diabetische Stoffwechsellage	Sekretin-Pankreozymintest (s.Tab.12)	Gesamtlipid-Phosphor (Norm bis 10 mg%)	Gesamtphosphatide (Norm bis 250 mg%)	Gesamtcholesterin (Norm bis 230 mg%)	Verestertes Cholesterin (68-75%)	Gesamtveresterte Fettsäure (Norm bis 380 mg%)	Neutralfett (Norm bis 150mg%)
Zi.	Zirrhose			B	11,5	288	226	82	450	144
Ge.	Zirrhose		prädiabetisch	B	7,1	178	119	60	366	204
Kü.	Zirrhose			C	7,4	185	132	52	370	213
Be.	Zellverfettung		prädiabetisch	C	11	275	250	74	680	382
Bu.	Zellverfettung	Pankreatitis	prädiabetisch	E	9,9	248	274	77	457	154
Ko.	Zellverfettung			A	9,7	243	164	75	440	208
Lu.	Zellverfettung		diabetisch	C.	17,4	430	238	58	1600	1246
Wa.	Zellverfettung	Pankreatitis		E	8,9	222	145	67	408	198
Ru.	Zellverfettung	Pankreatitis		C	9,2	230	186	63	479	258
Ba.	Zellverfettung			E	9,4	188	118	68	451	256
Schö.	Zellverfettung		prädiabetisch	C	10,6	265	170	59	390	162
Kü.				B	11,8	295	238	73	595	295

Tabelle 6: Vergleich der Enzymaktivitäten von Carboxypeptidase A und B bei 2 verschiedenen Substraten

Substrat	Carboxypeptidase A (ICN,3150 x), 1/100 verdünnt)	Carboxypeptidase B (ICN,3151, 1/100 verdünnt)
Carbobenzoxyglycyl-phenylalanin	23,5 µmol/min ml	4,6 µmol/min ml
Carbonaphthoxy-phenylalanin	0,0245 µmol/min ml	0,0130 µmol/min ml
Verhältnis der Aktivitäten	960/1	350/1

x) 100 mg kristallisiertes Enzym/ml

Tabelle 7: Haltbarkeit der Enzymaktivitäten über 8 Stunden (Eiswasser)

Enzyme	Anzahl der Meßreihen	Verhalten der Enzymaktivitäten
Trypsin	6	mittlere Abnahme auf 92%
Chymotrypsin	2	keine deutliche Abnahme
Carboxypeptidase A	3	bei 2 Messungen keine deutliche Abnahme (alte Methode); bei neuer Methode Abnahme auf 86%
Lipase	17	mittlere Abnahme auf 82%
Amylase	2	keine deutliche Abnahme
Ribonuklease	2	leichter Anstieg?

Tabelle 8: Die Mittelwerte und Standardabweichungen in den untersuchten Patientengruppen; die unteren Grenzen der Norm $\bar{x}$ -2s in der Gruppe der Gesunden

	Gruppe der gesunden Patienten			Gruppe der Patienten mit Leberzirrhose u. Alkoholismus		Gruppe der Patienten mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose	
	$\bar{x}$	lg s	$\bar{x}$ - 2s	$\bar{x}$	lg s	$\bar{x}$	lg s
Volumen nach Sekretin	3,2	o,1o58	2,o	4,o	o,1978	2,7	o,1991
Bikarbonat maximal n.S.	75	o,o837	51	42	o,17o6	42,5	o,2721
Bikarbonat absolut n.S.	179	o,2256	63	131	o,269o	86	o,4133
Volumen nach Pankreozymin	2,8	o,18oo	1,2	3,6	o,3234	2,3	o,2825
Protein n.P.	3,8	o,2313	1,3	2,o	o,4451	1,8	o,4611
Trypsin n.P.	29,4	o,2o59	11,4	18,6	o,5o22	1o,7	o,5724
Chymotrypsin n.P.	95,3	o,2135	35,6	46,9	o,5173	37,2	o,5863
Lipase n.P.	13oo	o,3o48	319	42o	o,7o22	514	o,51o8
Amylase n.P.	786	o,1856	335	634	o,4453	385	o,5235
Carboxypeptidase A n.P. (Ravin und Seligman)	o,18o	o,2311	o,o62				

Tabelle 9: Verhältnis der Mittelwerte der Enzymaktivitäten nach Pankreozymin in den 3 genannten Patientengruppen

	Gruppe der gesunden Patienten	Patientengruppe I mit Leberzirrhose	Patientengruppe II ohne Leberzirrhose
Trypsin/Chymotrypsin	1/3,2	1/2,5	1/3,5
Trypsin/Amylase	1/27	1/34	1/36
Trypsin/Lipase	1/44	1/23	1/48

Tabelle 1o: Signifikanz der Differenz der Mittelwerte zwischen den bezeichneten Gruppen und der Gruppe der Gesunden (Erklärung siehe Text)

	P	N	s^2_{nd}	t
Patientengruppe I mit Alkoholismus und Leberzirrhose				
Volumen nach Sekretin (über der Norm)	o,o5	19	o,o3911	1,9
Volumen nach Pankreozymin (über der Norm)	o,1o	19	o,1o458	1,5
Bikarbonat maximal n.S.	o,ooo5	19	o,o2911	5,93
Bikarbonat absolut n.S.	o,o5	19	o,o7235	1,82
Trypsin n.P.	o,1o	19	o,25222	1,64
Chymotrypsin n.P.	o,o15	18	o,26762	2,4
Lipase n.P.	o,oo5	18	o,493o4	2,87
Amylase n.P.	o,2o	19	o,1983	o,86
Protein n.P.	o,o1	19	o,1981	2,55
Patientengruppe II mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose				
Volumen n.S.	o,o5	3o	o,o3966	1,68
Volumen n.P.	o,1o	29	o,o324	1,33
Bikarbonat maximal n.S.	o,ooo5	3o	o,o74o3	4,75
Bikarbonat absolut n.S.	o,o1	3o	o,4133	2,57
Trypsin n.P.	o,ooo5	29	o,3276	3,9
Chymotrypsin n.P.	o,oo1	28	o,3437	3,5
Lipase n.P.	o,oo25	29	o,26o9	3,1
Amylase n.P.	o,oo5	27	o,274o	2,9
Protein n.P.	o,oo15	29	o,2126	3,38
Patienten mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose über der Grenze $\bar{x}$-2s				
Bikarbonat maximal n.S.	o,1o	13	o,oo443	1,44
Bikarbonat absolut n.S.	o,15	2o	o,o314	1,o8
Trypsin n.P.	o,o5	19	o,o4182	1,83
Lipase n.P.	o,1o	2o	o,o9525	1,36
Chymotrypsin und Amylase n.P.		16	keine deutliche Differenz	

Tabelle 11: Zahl der Meßwerte unter der Grenze $\bar{x}$-2s in den beiden Patientengruppen der Gesamtzahl der gemessenen Werte jeweils gegenübergestellt

	Patientengruppe I mit Alkoholismus und Leberzirrhose		Patientengruppe II mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose	
	Gesamtzahl	Pathologische Werte	Gesamtzahl	Pathologische Werte
Volumen nach Sekretin	19	1	3o	1o
(Volumen nach Pankreozymin)	19	2	29	5
Bikarbonat maximal n.S.	19	12	3o	17
Bikarbonat absolut n.S.	19	2	3o	1o
(Bikarbonat absolut n.P.)	19	4	29	7
Protein n.P.	19	7	3o	1o
(Trypsin n.PS.)	19	1	3o	7
Trypsin n.P.	19	3	29	9
(Chymotrypsin n.S.)	19	2	29	1o
Chymotrypsin n.P.	19	6	28	12
Carboxypeptidase A n.P.	17	4	25	7
(Lipase n.S.)	19	4	3o	3
Lipase n.P.	19	6	29	9
(Amylase n.S.)	19	2	28	1o
Amylase n.P.	19	4	27	9

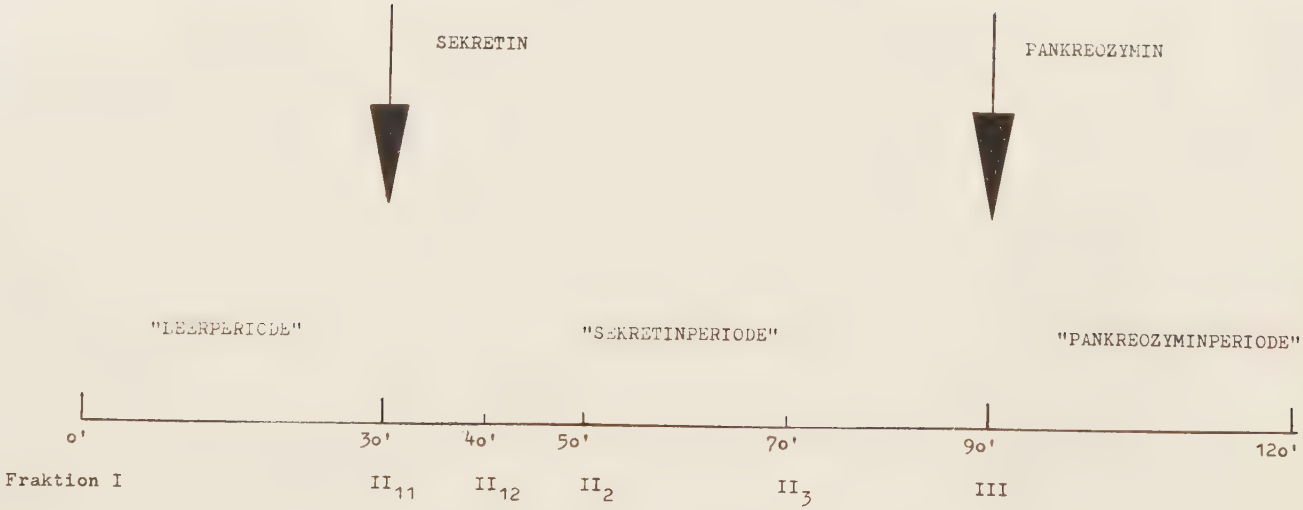
Tabelle 12: Unterschiedliche Sekretionstypen in den beiden Gruppen mit Alkoholismus, beurteilt nach der Grenze $\bar{x}$ - 2s der Gesunden

	Patientengruppe I mit Leberzirrhose	Patientengruppe II ohne Leberzirrhose		
A	4	8	A	Zahl der Patienten ohne erniedrigte Parameter
B	6	4	B	Zahl der Patienten mit allein erniedrigter maximaler Bikarbonatkonzentration
C	4	13	C	Zahl der Patienten mit z.T. erniedrigten Parametern und unterschiedlichem Volumen und Bikarbonatbefund (Enzymdissoziation)
D	2	o	D	Zahl der Patienten mit insgesamt erniedrigten Enzymwerten bei normaler maximaler Bikarbonatkonzentration
E	3	6	E	Zahl der Patienten mit insgesamt erniedrigten Parametern
F	19	31	F	Gesamtzahl der untersuchten Patienten

Tabelle 13: Mittelwerte der Enzymaktivitäten in der "Leerperiode" I, der "Sekretinperiode" II und der "Pankreozyminperiode" III in der Gruppe der Gesunden und der Gruppe mit Alkoholismus ohne Leberzirrhose; Verhältnisse der Mittelwerte in den Perioden I und II zu denen der "Pankreozyminperiode" III (Angaben in IE/min)

	I	II	III	I/III	II/III
Gruppe der gesunden Patienten:					
Trypsin	6,6	17,o	29,4	o,225	o,58
Chymotrypsin	23,5	68,3	95,3	o,25	o,72
Lipase	456	945	13oo	o,35	o,725
Amylase	327	73o	786	o,42	o,93
Patientengruppe II ohne Leberzirrhose mit Alkoholismus:					
Trypsin	2,7	9,o	1o,7	o,25	o,84
Chymotrypsin	11,2	33,1	37,2	o,3o	o,89
Lipase	166	529	514	o,32	1,o3
Amylase	135	42o	385	o,35	1,o9

ABBI...



Schema des zeitlichen Ablauf der Sondenuntersuchung

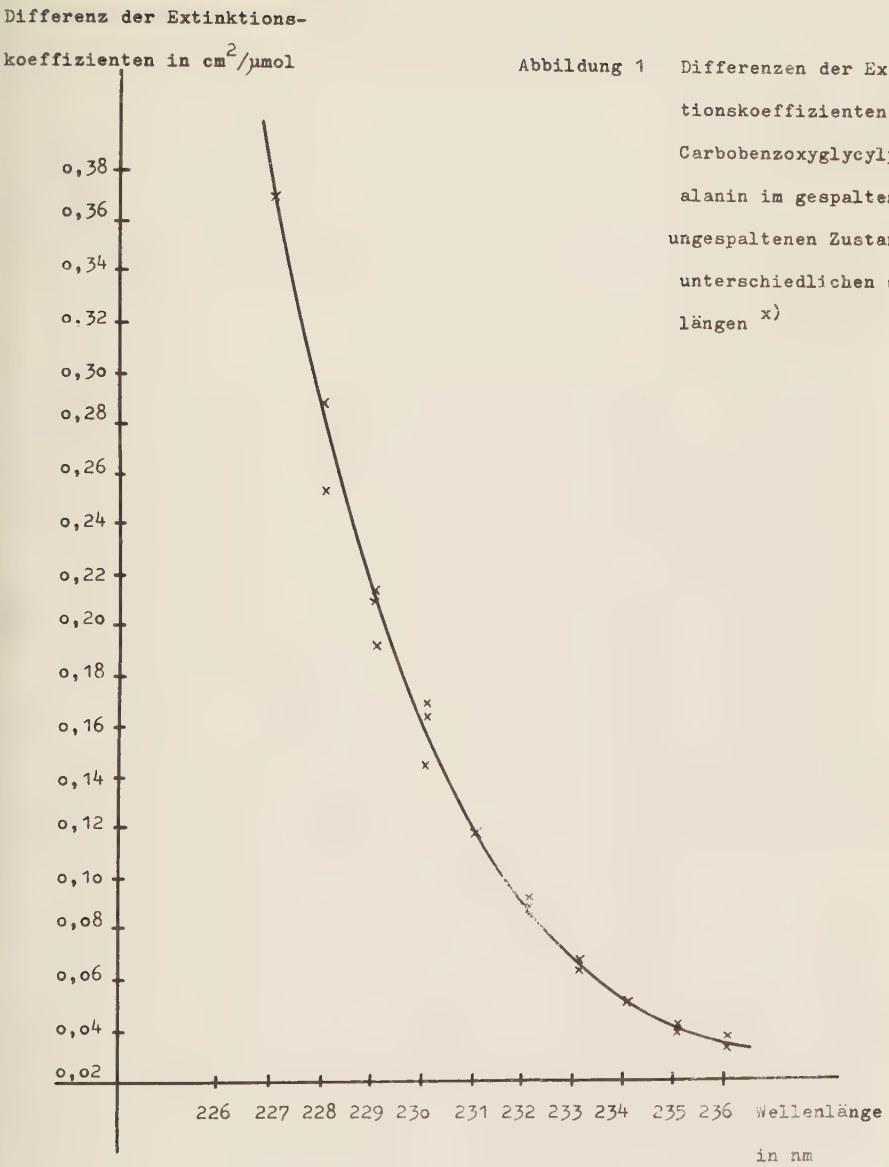


Abbildung 1 Differenzen der Extinktionskoeffizienten von Carbobenzoxyglycylphenylalanin im gespaltenen und ungespaltenen Zustand bei unterschiedlichen Wellenlängen x)

x) Der Unterschied zu dem genauen Wert bei 231 nm (siehe Abbildung 2) erklärt sich z.T. aus der Grösse der Halbwertsbreite des Messstrahles, die in der vorliegenden Messreihe aus methodischen Gründen wesentlich über 0,5 nm lag.

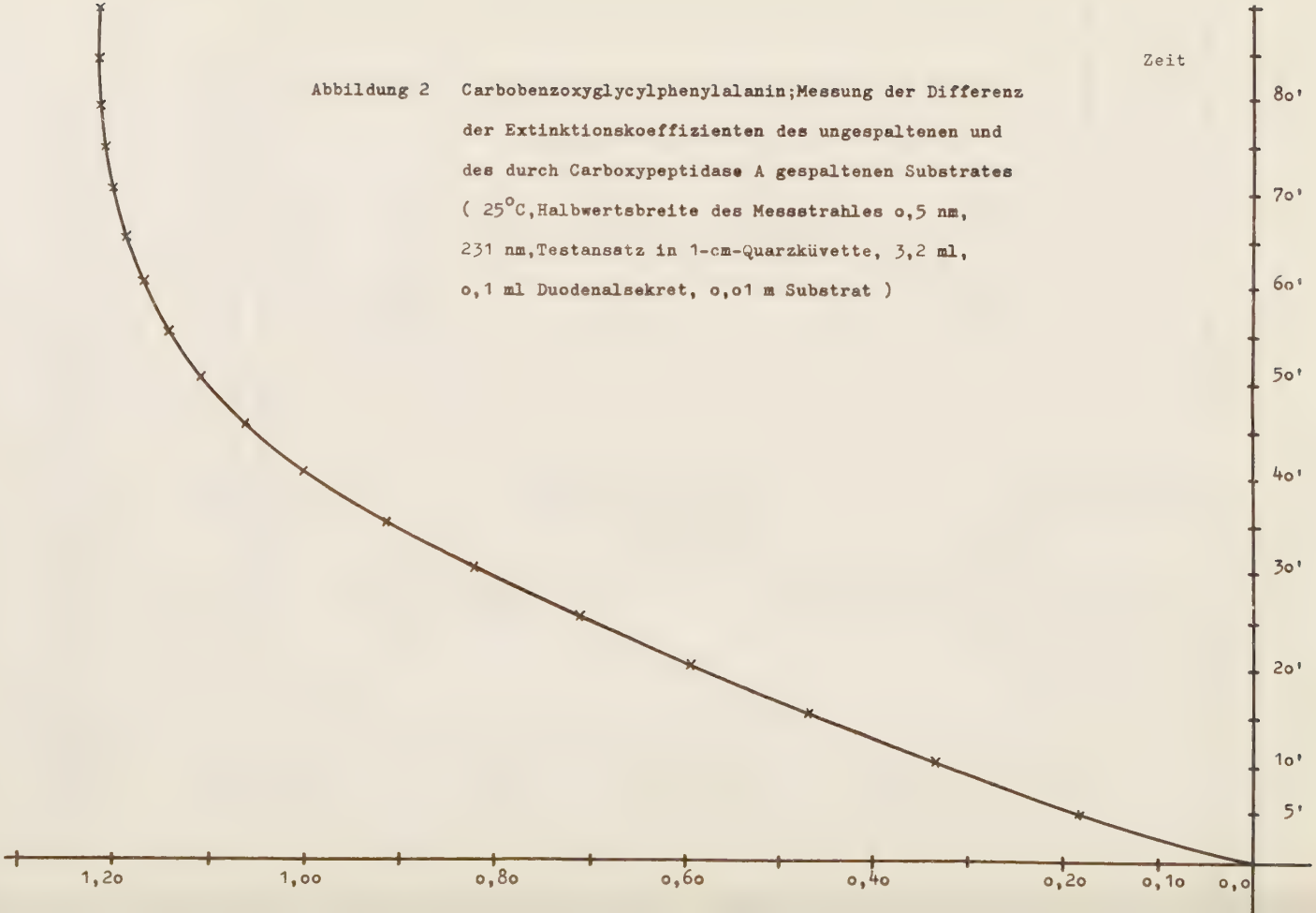
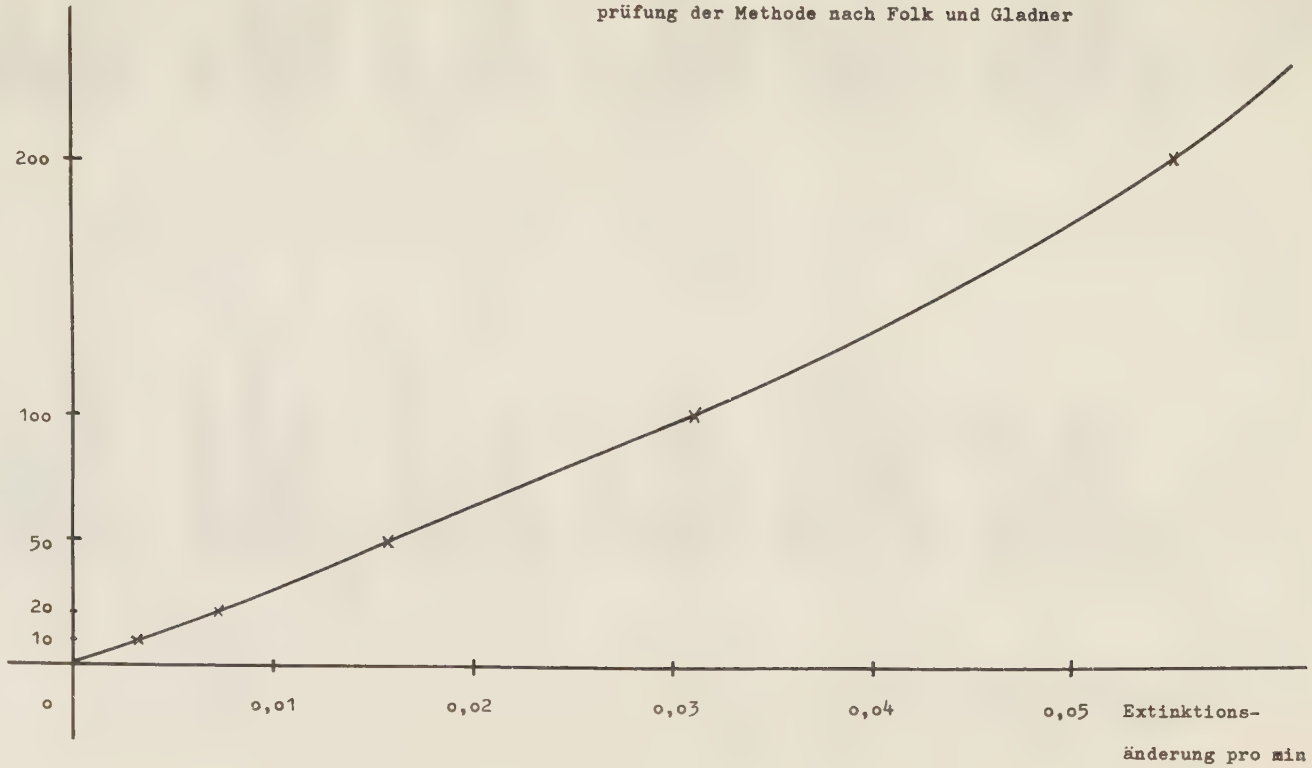


Abbildung 2 Carbobenzoxyglycylphenylalanin;Messung der Differenz der Extinktionskoeffizienten des ungespaltenen und des durch Carboxypeptidase A gespaltenen Substrates (25°C,Halbwertsbreite des Messstrahles o,5 nm, 231 nm,Testansatz in 1-cm-Quarzküvette, 3,2 ml, o,1 ml Duodenalsekret, o,o1 m Substrat)

Menge Duodenal-
sekret in $1o^{-3}$ ml

Abbildung 3 Carboxypeptidase A ;Proportionalitäts-
prüfung der Methode nach Folk und Gladner



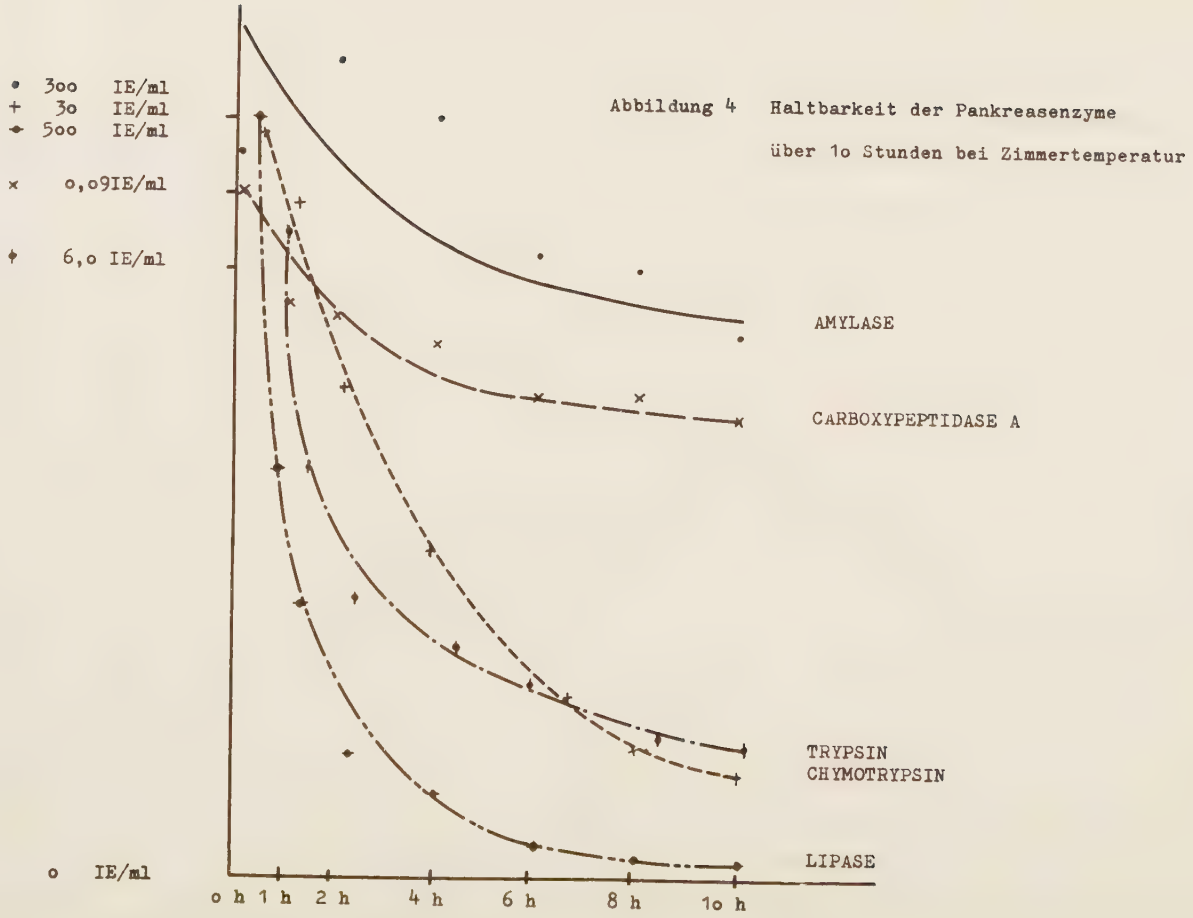
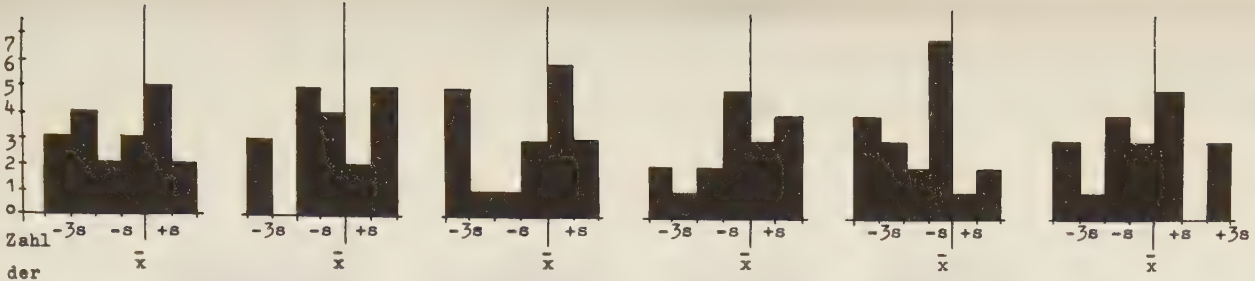
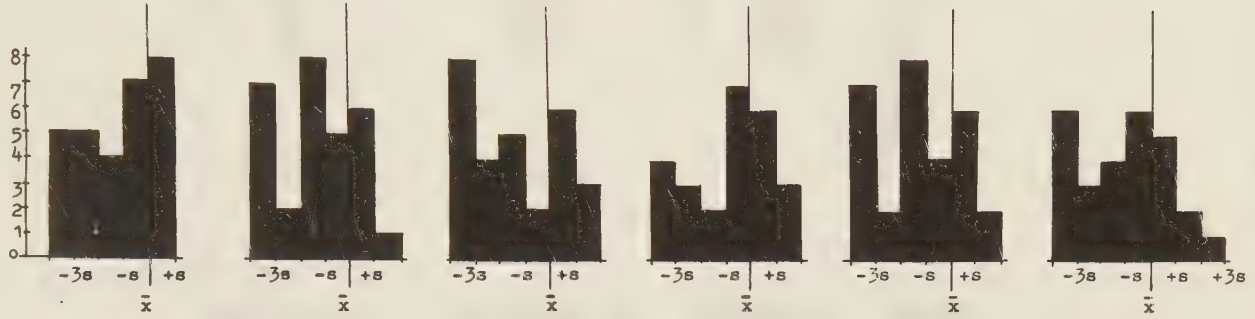


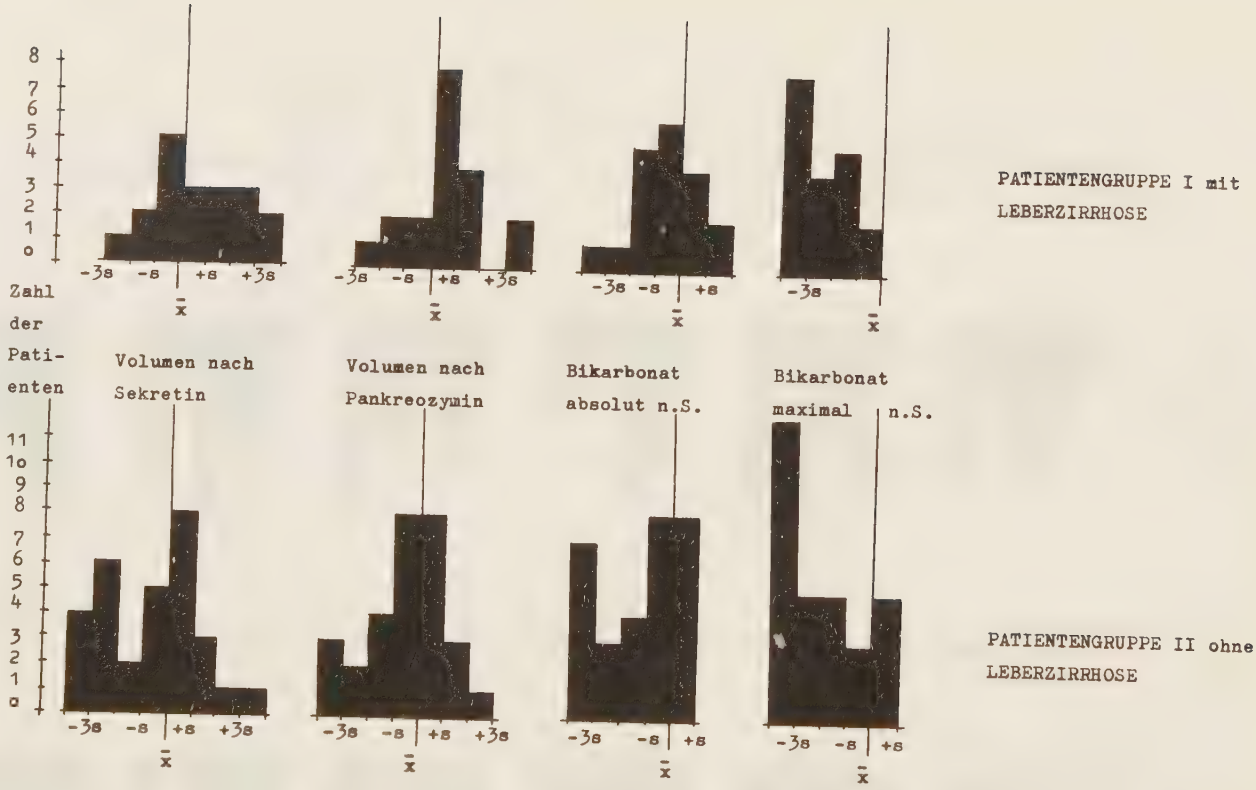
Abbildung 4 Haltbarkeit der Pankreasenzyme über 1o Stunden bei Zimmertemperatur



Protein nach Pankreozymin | Trypsin n.P. | Chymotrypsin n.P. | Carboxypeptidase A n.P. | Lipase n.P. | Amylase n.P.



Abbildungen 5_{9-20} Verteilung der Protein- und Enzymwerte in den beiden Patientengruppen mit Alkoholismus beurteilt nach den Mittelwerten $\bar{x}$ und den Standardabweichungen s der Gesunden



Abbildungen 5$_{1-8}$ Verteilung der Volumen- und Bikarbonatwerte in den beiden Patientengruppen mit Alkoholismus beurteilt nach den Mittelwerten $\bar{x}$ und den Standardabweichungen s der Gesunden

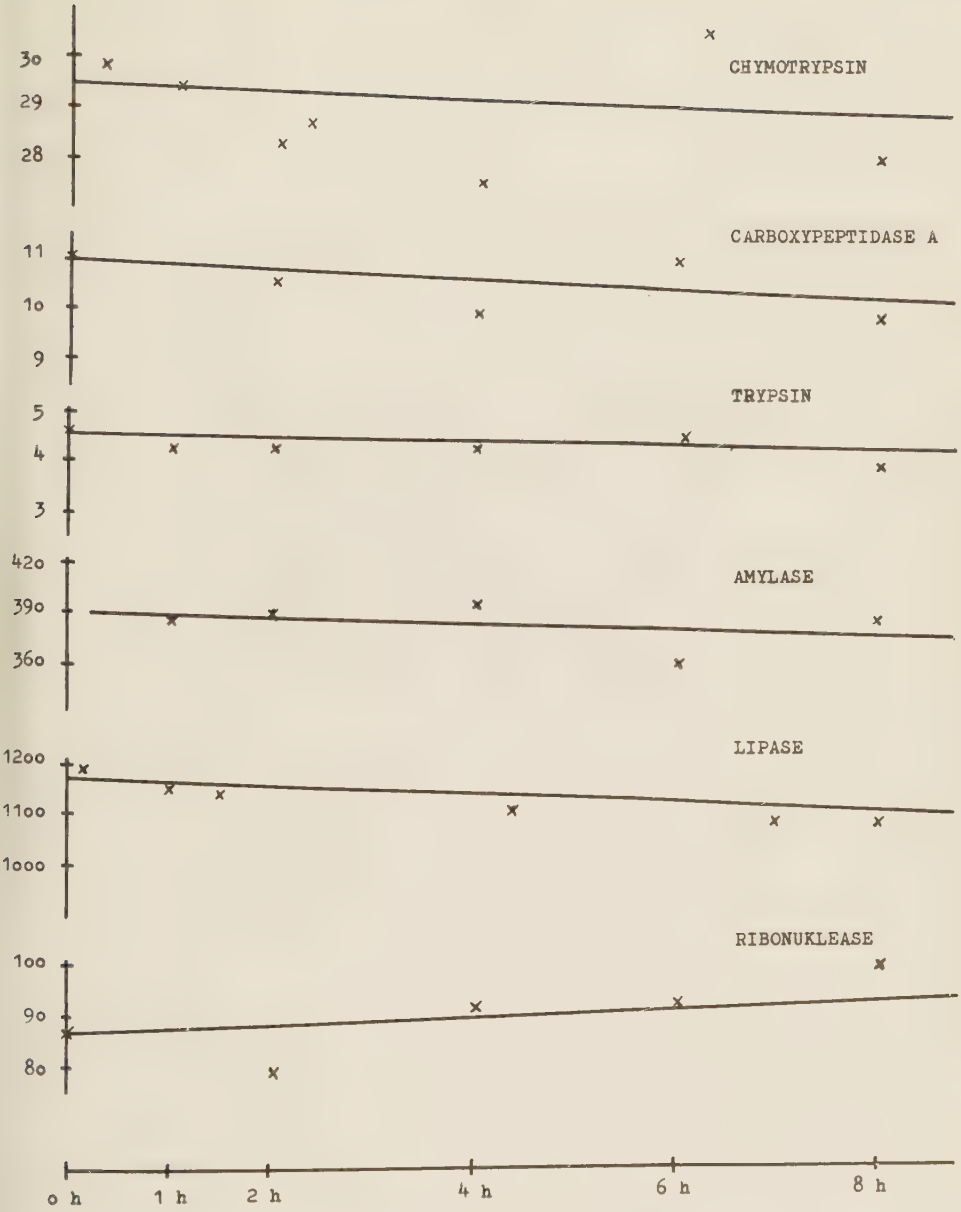


Abbildung 6 Haltbarkeit der Pankreasenzyme über 8 Stunden in Eiswasser (Angaben in IE/ml;Ribonuklease siehe Text)

An dieser Stelle sei Herrn Prof.Dr.med. G.A. Martini für die Möglichkeit der Mitarbeit in der Medizinischen Klinik sowie Herrn Priv.-Doz.Dr.med.G.Strohmeyer für die Überlassung des Themas gedankt. Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Dr.med.H.Goebell für seine hilfreiche Beratung und Unterstützung während des gesamten Zeitraumes dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 6.1o.1943 wurde ich, Rainward Volker Bastian, als achtes Kind der Eheleute Otto Bastian und Wilhelmine Bastian, geborene Michel, in Freudenberg geboren. In meiner Heimatstadt Schwelm wurde ich 195o eingeschult und legte dort am 27.2.1963 das Zeugnis der Reife ab. Im April des gleichen Jahres nahm ich in Bonn das Studium der Medizin auf. Nach der ärztlichen Vorprüfung im September 1965 wechselte ich auf die Universität Marburg über, wo ich am 19.12.1968 das Studium der Medizin mit dem Staatsexamen abschloß. Die Medizinalassistentenjahre begann ich am 1.1. 1969 an dem Städtischen Krankenhaus Schwelm mit dem Fach Chirurgie.

Meine akademischen Lehrer waren die Professorinnen, Professoren und Dozenten in Bonn: Hagen, Tonutti, Goslar, Schumacher, Schmitz-DuMont, Passoth, Reinsberg, Steudel, Tschesche, Danneel, Dirscherl, Egli, Mosebach, Hillebrand, Fervers, Schimmel, Mensching, Trimborn, Pichotka, Kuhnke, Schriefers,
in Marburg: Gedigk, Schmid, Martini, Marx, Lang, Trautwein, Schwaiger, Schlosser, Rodeck, Buchholz, Potz, Würterle, Süsse, Hess, Schrappe, Spiegelberg, Siegert, Dölle, Knauff, Rohen, Mann, Löhr, Hildebrandt, Linneweh, du Mesnil de Rochemont, Hettler, Bommer, Schleyer, Straub, Neubauer, Ihm, Hamm, Braun-Falco, Streicher, Jacob, Beckmann, Heuser, Exner, Berendes, Wendt, Schirren, Oehmig, Stutte, Dünker, Strohmeyer, Graul, Siess.